



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

RAPHAEL CAVALCANTE COSTA

**PARÂMETROS MICROBIOLÓGICOS E SALIVARES ESTÃO
RELACIONADOS COM A MUCOSITE ORAL GRAVE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES EM QUIMIOTERAPIA?**

João Pessoa

2017

RAPHAEL CAVALCANTE COSTA

Parâmetros microbiológicos e salivares estão relacionados com a mucosite oral grave em crianças e adolescentes em quimioterapia?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia, da Universidade Federal da Paraíba em cumprimento às exigências para conclusão.

Orientadora: Prof. Dr^a Ana Maria Gondim Valença. (Professora titular do Departamento de Clínica e Odontologia Social da Universidade Federal da Paraíba- UFPB).

Coorientadora: Leopoldina de Fátima Dantas Almeida (Professora Adjunta do Departamento de Clínica e Odontologia Social da Universidade Federal da Paraíba- UFPB).

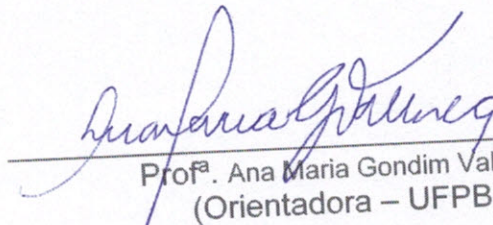
João Pessoa


2017


RAPHAEL CAVALCANTE COSTA

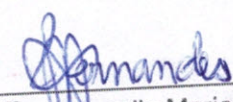
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Odontologia, da Universidade
Federal da Paraíba em cumprimento às
exigências para conclusão.

Monografia aprovada em 29 / 05 / 2017


Prof.ª Ana Maria Gondim Valença
(Orientadora – UFPB)


Prof. Paulo Rogério Ferreti Bonan
(Examinador – UFPB)


Prof.ª Simone Alves de Sousa
(Examinadora – UFPB)


Prof.ª Jocianelle Maria Felix Fernandes Nunes
(Examinadora – UFPB)

DEDICATÓRIA

*“Dedico este trabalho a todas as crianças e jovens que lutam diariamente contra o **câncer**, em especial aos pacientes do Hospital Napoleão Laureano pela sua inocência, determinação, força, coragem e, principalmente, pelas lições de vida que nos transmitem e a todos aqueles que atuam nesta área. Vocês representam a esperança na luta contra este mal que aflige a humanidade.”*

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, pela dádiva da vida, pela saúde, e por me permitir conquistar mais uma etapa. Agradeço pelo seu imenso amor que me faz persistir e perseverar, por mostrar-me que sou capaz de vencer e ultrapassar os obstáculos da vida.

Aos meus pais **Ednaldo de Sousa Costa** e **Maria das Graças Cavalcante Araújo de Sousa** que, diante de todas as dificuldades, não mediram esforços para que este sonho fosse realizado. Obrigado por sempre estarem presentes, me acompanhando em cada momento da vida, por me incentivar, por todo o investimento a mim empregado, por toda a educação, cuidado e generosidade repassados. Amo vocês!

Aos meus irmãos **Ricardo Cavalcante Costa** e **Renata Cavalcante Costa**, que mesmo diante da distância, não perdemos o companheirismo, o carinho e a amizade. Que possamos sempre continuar acreditando um no outro. Agradeço a Deus por ter vocês em minha vida.

À minha orientadora **Profa. Dra. Ana Maria Gondim Valença**, por ter me aceitado no início do curso como seu orientando, me proporcionando tantos desafios e a superação destes, e acima de tudo, por ter confiado no meu potencial. Muito obrigado por toda dedicação, amizade e ensinamentos acadêmicos e pessoais.

À minha coorientadora **Dra. Leopoldina de Fátima Dantas Almeida**, pelo grande apoio, incentivo e orientação. Pelos ensinamentos laboratoriais e estatísticos que me levaram à consolidação desse trabalho.

Ao **Grupo de Pesquisa em Odontopediatria e Clínica Integrada (GPOCI)**, em especial a TODOS os integrantes do **Núcleo de Estudos em Odontopediatria (NEO)**, por todo companheirismo, força, alegrias, desejos, angústias e receios compartilhados nos últimos anos, de modo especial aqueles que entraram junto comigo nessa caminhada.

Aos “Laureanianos” **Isabella, Tamires, Cristina, Nyellison, Paula, Eduarda, Rebecca, Laís e Ana Carolina**, pela ajuda na coleta dos dados e pelos momentos de convívio que tornaram o fardo mais leve diante da dura realidade da oncologia pediátrica.

Aos professores **Dr. Paulo Rogério Ferreti Bonan, Dra. Simone Alves de Sousa e Dra. Jociannelle Maria Felix Fernandes Nunes** pela disposição em participar da minha banca examinadora, contribuindo para o aperfeiçoamento desse trabalho.

Ao **Hospital Napoleão Laureano**, por me permitir realizar esse estudo e vivenciar uma das experiências mais enriquecedoras da minha formação.

À equipe de **médicos, enfermeiros, técnicos, secretárias e assistentes sociais** do hospital. Pelo cuidado prestado aos pacientes, de modo especial à **Claudinha**, por todo carinho, atenção e ensinamentos transmitidos nos últimos anos.

As **crianças e adolescentes com câncer** minha maior razão desse trabalho, que mesmo diante de todas as dificuldades do tratamento, contribuíram para a realização desse estudo. Assim como **seus familiares**, que por meio de muitas histórias de luta e superação me fizeram repensar certos valores e passar a enxergar a vida com outros olhos.

À todos os **“guerreirinhos(as)”** que cumpriram sua missão na terra tão jovens, nos deixando um legado de muita fé e luta para continuarmos estudando e pesquisando nessa área.

Ao **Núcleo de Medicina Tropical (NUMETROP)**, na pessoa da Profa. Ana Maria Gondim Valença, por me permitir utilizar a infraestrutura do laboratório de Microbiologia Oral para realizar as análises salivares e microbiológicas.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** e ao **Implementation Research Regional Training Centre (IR-WHO)** pelo incentivo financeiro.

Aos meus colegas de turma: **Mariana, Priscilla, Karla, Nayara, Johnys, Piauí, Lúcia, Alan, Ana Carolina, Tácio, Juliane, Isabelly, Marcella, Renata, Hélder, Philipe, Alanna, Amanda, Elizabeth, Carol V., Ithallo, Lucas, Lidiane, Carol B., Thalita, Yane, Voin e Nathalya**. Pela amizade e por todos os momentos compartilhados nesses 5 anos de curso.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

Muito obrigado!

“De que vale viver se não tornamos
menos difícil a vida dos outros?”

George Eliot

RESUMO

A mucosite oral é a principal comorbidade em crianças e adolescentes durante a quimioterapia. Entretanto, até hoje, a patogênese desse agravo não é bem esclarecida. Estudos apontam as variáveis genéticas, microbiológicas e salivares como fatores de risco para mucosite. Nessa perspectiva, objetivou-se avaliar, longitudinalmente, os parâmetros salivares e microbiológicos e sua associação com a mucosite oral grave (MOG) em pacientes pediátricos oncológicos. Realizou-se um estudo de campo e laboratorial, aprovado pelo CEP/UFPB (CAAE:45800415.7.0000.5188) e desenvolvido no Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa/PB. Foram incluídos no estudo pacientes de 0 a 19 anos (n=26), com diagnóstico de neoplasia maligna, sendo eles acompanhados antes (T1) e após duas (T2), cinco (T3) e dez (T4) semanas da indução da terapia. Para cada período, foi realizado o exame da mucosa oral por meio do *Oral Assessment Guide* modificado (OAG) por examinadores calibrados ($\kappa > 0,70$). A análise microbiológica e salivar deu-se por coletas de saliva não estimulada realizadas no período matutino e sob mesmas condições. Dados socioeconômicos e do tratamento foram coletados dos prontuários médicos. Determinou-se o fluxo salivar não-estimulado (FSNE), viscosidade salivar (VS), pH da saliva, contagem de *Streptococos* totais (ET) e *Streptococos* do grupo *mutans* (EGM). Os dados foram analisados descritiva e inferencialmente pelos testes Qui-Quadrado, Wilcoxon e Correlação de Spearman ($\alpha = 5\%$). Os pacientes avaliados foram predominantemente do sexo feminino (n=15; 57,7%); adolescentes (n=15; 57,7%); cor de pele parda (n=14; 53,8%), do interior da Paraíba (n=13; 50,0%) e portadores de tumores hematológicos (n=21; 80,8%). A MOG esteve presente em todos os períodos avaliados, sendo mais frequente no T3 (n=7; 28,6%). A mucosa jugal e o palato, quando ulcerados, foram os sítios do OAG associados à MOG em T2, T3 e T4 ($p < 0,05$). No T2 e T3 os quimioterápicos da classe de produtos naturais, e no T4, os antimetabólicos foram os mais administrados. Regime quimioterápico com agente do grupo miscelânea estiveram associados a ausência ou quadros leves da mucosite em T3 ($p < 0,05$). Agentes antimetabólicos e de produtos naturais estiveram associados, respectivamente, ao aumento e à redução do FSNE em T3 ($p < 0,05$). As demais variáveis: pH, VS, ET e EGM não foram modificadas pela instituição da quimioterapia ($p > 0,05$). Mostraram-se correlacionados positivamente a MOG e o tempo, ET e EGM, e VS e EGM ($p < 0,05$). Conclui-se que as variáveis salivares e microbiológicas não influenciaram a ocorrência da MOG em crianças e adolescentes com câncer submetidas à quimioterapia.

PALAVRAS-CHAVES: Câncer; Saliva; Streptococcus

ABSTRACT

Oral mucositis is the main comorbidity in children and adolescents during chemotherapy. However, to date, the pathogenesis of this condition is not well understood. Studies point to genetic, microbiological and salivary variables as risk factors for mucositis. In this perspective, the objective was to longitudinally evaluate the salivary and microbiological parameters and its association with severe oral mucositis (MOG) in pediatric oncology patients. A field and laboratory study, approved by CEP / UFPB (CAAE: 45800415.7.0000.5188) and developed at Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa / PB, was carried out. Patients aged 0 to 19 years ($n = 26$), with diagnosis of malignant neoplasia, were included in the study and were followed before (T1) and after two (T2), five (T3) and ten (T4) weeks of therapy induction. For each period, the oral mucosa was examined by the modified Oral Assessment Guide (OAG) by calibrated examiners ($\kappa > 0.70$). The microbiological and salivary analysis was done by collections of non-stimulated saliva performed in the morning and under the same conditions. Socioeconomic and treatment data were collected from medical records. Non-stimulated salivary flow (FSNE), salivary viscosity (VS), saliva pH, total Streptococcus (ET) and Streptococcus mutans (EGM) were determined. The data were analyzed descriptively and inferentially by the Chi-Square, Wilcoxon and Spearman correlation ($\alpha = 5\%$). The patients evaluated were predominantly female ($n = 15, 57.7\%$); adolescents ($n = 15, 57.7\%$); ($n = 14, 53.8\%$), from the interior of Paraíba ($n = 13; 50.0\%$) and hematological tumors ($n = 21, 80.8\%$). MOG was present in all evaluated periods, being more frequent in T3 ($n = 7, 28.6\%$). The oral mucosa and the palate, when ulcerated, were OAG sites associated with MOG in T2, T3 and T4 ($p < 0.05$). In T2 and T3 the chemotherapeutics of the natural product class, and in T4, the antimetabolites were the most administered. Chemotherapy regimen with agent of the miscellaneous group were associated with absence or mild pictures of mucositis in T3 ($p < 0.05$). Antimetabolic agents and natural products were associated, respectively, with the increase and reduction of FSNE in T3 ($p < 0.05$). The other variables: pH, VS, ET and EGM were not modified by the chemotherapy institution ($p > 0.05$). They were positively correlated to MOG and time, ET and EGM, and SV and EGM ($p < 0.05$). It was concluded that salivary and microbiological variables did not influence the occurrence of MOG in children and adolescents with cancer undergoing chemotherapy.

KEYWORDS: Cancer; Saliva; Streptococcus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aspecto clínico da mucosite oral quimioinduzida em estágio inicial(a) e grave(b).	30
Figura 2. Desenho esquemático da fisiopatologia da mucosite oral.	32
Figura 3. Quantificação de pacientes incluídos no estudo nos distintos períodos de avaliação e com suas respectivas perdas.	55
Figura 4. Recipiente para controle da temperatura (a), armazenamento e transporte (b) das amostras salivares.	60
Figura 5. Método para obtenção do fio salivar.....	60
Figura 6. Phmetro digital.....	61
Figura 7. Esquema da diluição seriada das amostras de saliva.	62
Figura 8. Esquema da distribuição de placas de acordo com as diluições.....	62
Figura 9. Visão microscópica de uma amostra submetida a coloração de Gram.	64
Figura 10. Distribuição gráfica do percentual de pacientes diagnosticados com MOG em cada tempo de acompanhamento.....	69
Figura 11. Distribuição gráfica da frequência das classes dos quimioterápicos administrados durante o tratamento.....	76
Figura 12. Distribuição gráfica da média(desvio-padrão) do fluxo salivar não estimulado (mL/min.) durante os períodos de acompanhamento.....	80
Figura 13. Distribuição gráfica da média (desvio-padrão) do pH salivar durante os períodos de acompanhamento.	83
Figura 14. Distribuição gráfica da média da viscosidade salivar (mm) durante os períodos de acompanhamento.	85
Figura 15. Distribuição gráfica da média da viabilidade celular (UFC/mL) de <i>Streptococos</i> totais (ET) e <i>Streptococos</i> do Grupo <i>mutans</i> (EGM) durante os períodos de acompanhamento.....	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos pacientes pediátricos oncológicos, ao <i>baseline</i> , em um hospital de referência na Paraíba. João Pessoa/PB, 2017.	66
Tabela 2. Associação entre os componentes do OAG e a mucosite oral, na 2ª semana de acompanhamento. João Pessoa/PB, 2017.....	71
Tabela 3. Associação entre os componentes do OAG e a mucosite oral, na 5ª semana de acompanhamento. João Pessoa/PB, 2017.....	72
Tabela 4. Associação entre os componentes do OAG e a mucosite oral, na 10ª semana de acompanhamento. João Pessoa/PB, 2017.....	73
Tabela 5. Classe dos agentes quimioterápicos administrados durante a 2ª, 5ª e 10ª semana de tratamento e sua associação com a mucosite oral. João Pessoa/PB, 2017.....	77
Tabela 6. Associação entre o fluxo salivar e a administração dos quimioterápicos em cada período de avaliação. João Pessoa/PB, 2017.	80
Tabela 7. Associação entre a viscosidade salivar e administração dos quimioterápicos em cada período de avaliação. João Pessoa/PB, 2017.	85
Tabela 8. Associação entre a contagem de <i>Streptococcus</i> do Grupo <i>mutans</i> (log10 EGM) e a administração dos quimioterápicos em cada semana de avaliação. João Pessoa/PB, 2017.....	88
Tabela 9. Correlação entre as variáveis do estudo. João Pessoa/PB, 2017. ...	92

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI-3) segundo Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (AIPC).	22
Quadro 2. Classificação geral e tipos de medicações antineoplásicas.	27
Quadro 3. <i>Oral Assessment Guide</i> modificado.....	36
Quadro 4. Propriedades reológicas e componentes salivares.....	38
Quadro 5. Levantamento bibliográfico dos artigos publicados sobre microbiologia em pacientes pediátricos oncológicos.....	49
Quadro 6. Delimitação dos períodos de coleta dos pacientes pediátricos oncológicos incorporados ao presente estudo.	57
Quadro 7. Valor kappa, inter-examinadores, do exame da mucosa bucal.	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CID-03	Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (3ª versão)
CICI-03	Classificação Internacional do Câncer na Infância (3ª versão)
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
MO	Mucosite Oral
MOG	Mucosite Oral Grave
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral (alfa)
IL-1β	Interleucina 1-beta
IL-6	Interleucina 6
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
NF-$\kappa\beta$	Fator Nuclear kappa-beta
OMS	Organização Mundial de Saúde
NCI-CTC	Instituto Nacional do Câncer/EUA – Critérios Comuns de Toxicidade
OAG	Oral Assessment Guide
FSNE	Fluxo Salivar Não Estimulado
NUMETROP	Núcleo de Medicina Tropical
CCS	Centro de Ciências da Saúde
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 O CÂNCER – ASPECTOS GERAIS	18
2.2 CÂNCER INFANTO-JUVENIL	20
2.2.1 Tipos de cânceres pediátricos.....	22
2.2.2 Epidemiologia do câncer em crianças e adolescentes.....	24
2.3 TRATAMENTO DO CÂNCER	25
2.3.1 Quimioterapia.....	26
2.4 COMPLICAÇÕES ORAIS DECORRENTES DA QUIMIOTERAPIA	29
2.4.1 Mucosite oral.....	30
2.4.1.1 Classificação da Mucosite Oral	35
2.4.1.2 Manejo da Mucosite Oral	36
2.5 SALIVA	37
2.5.1 Composição e propriedades	37
2.5.2 Síntese salivar.....	39
2.5.3 Sialometria	40
2.5.4 Fluxo salivar	41
2.5.5 pH salivar	43
2.5.6 Viscosidade da saliva.....	44
2.6 MICROBIOTA ORAL.....	45
2.6.1- Microbiota x Quimioterapia	46
3 OBJETIVOS.....	53
3.1 GERAL.....	53
3.2 ESPECÍFICOS	53
4 METODOLOGIA	54
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	54
4.2 ASPECTOS ÉTICOS	54
4.3 CENÁRIO DO ESTUDO	54
4.4 UNIVERSO E AMOSTRA	55
4.4.1 Critérios de Inclusão	55

4.4.2 Critérios de Exclusão	55
4.5 COLETA DOS DADOS	56
4.5.1 Períodos de avaliação.....	56
4.5.2 Avaliação da mucosa oral	57
4.5.3.1 Calibração	58
4.6 TESTES SALIVARES	58
4.6.1 Fluxo Salivar	58
4.6.2 Viscosidade salivar	60
4.7 ANÁLISE DOS DADOS	64
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	66
5.2 MUCOSITE ORAL	68
5.3 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS	76
5.4 SALIVA	79
5.4.1 Fluxo Salivar	79
5.4.2 pH da saliva	83
5.4.3 Viscosidade salivar	84
5.5 MICROBIOLOGIA ORAL	87
5.6 TESTES DE CORRELAÇÃO	92
6 CONCLUSÃO	94
7 REFERÊNCIAS.....	95
ANEXOS	107
Anexo A	107
Anexo B	108

1 INTRODUÇÃO

O câncer infanto-juvenil, uma doença crônica e degenerativa, é considerado um sério problema de saúde pública (ALVES *et al.*, 2012). Esse agravo apresenta uma alta incidência, sendo a principal causa de mortalidade por doenças em crianças e adolescentes, na faixa etária de 1 a 19 anos, tanto no Brasil (BRASIL, 2012a) como no mundo (BARBOSA; RIBEIRO; CALDO-TEIXEIRA, 2010; KUNG *et al.*, 2015; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017).

Anualmente, cerca de 20 milhões de neoplasias pediátricas são diagnosticadas mundialmente, com incidências ainda maiores em países de média e baixa renda (RODRIGUEZ-GALINDO *et al.*, 2013). Além disso, projeta-se um aumento de 30% dos tumores malignos a serem identificados e tratados até 2020 nos países em desenvolvimento (HOSSAIN *et al.*, 2016).

Apesar desse crescimento, o diagnóstico precoce e os avanços científicos têm gerado melhores resultados terapêuticos e, conseqüentemente, vêm diminuindo a taxa de mortalidade (QUILLEN; BRADLEY; CALAMARO, 2016; SMITH *et al.*, 2014). Entretanto, embora esteja mais efetiva, a terapia antineoplásica expõe o paciente a inúmeras morbidades, tornando o tratamento ainda mais prolongado e debilitante (RODRIGUEZ-GALINDO *et al.*, 2013).

Nessa perspectiva, a cavidade oral constitui um dos principais alvos da estomatotoxicidade dos agentes antineoplásicos (MOIZAN *et al.*, 2010; SANTOS *et al.*, 2010). Dentre as inúmeras adversidades, as mucosites orais são as manifestações de maior acometimento (HESPANHOL *et al.*, 2010; RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016; VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2017). São lesões inflamatórias extremamente dolorosas e de difícil manejo, que comprometem a fala, deglutição e higienização, podendo assim colocar em risco a vida do paciente (CAMPOS *et al.*, 2014).

Mesmo nos dias atuais, a fisiopatologia de desenvolvimento das mucosites orais não é bem compreendida (VILLA; SONIS, 2015). Alguns estudos têm sugerido a influência de fatores microbiológicos e salivares no agravamento dessas comorbidades, porém, esse ainda é um tópico controverso na literatura (BONAN, *et al.*, 2005; LAHEIJ; DE SOET, 2014;

MCCARTHY *et al.*, 1998; MENDONÇA *et al.*, 2015; PIMENTA AMARAL *et al.*, 2012).

Sabe-se que a síntese e composição salivar, assim como a virulência e patogenicidade de microrganismos orais, são aspectos modificados após o início da terapia. Uma maior colonização microbiana e, contrariamente, uma redução significativa do fluxo de saliva, é evidenciada em pacientes pediátricos oncológicos (GUERRA *et al.*, 2012; OU-YANG *et al.*, 2010).

Essas modificações têm sido consideradas como fatores de risco para o aumento da incidência e gravidade de manifestações orais, sobretudo a mucosite (CHENG, *et al.*, 2011; NAGATANI *et al.*, 2017). Todavia, estudos longitudinais envolvendo a condição de saúde bucal de crianças e adolescentes oncológicos em razão da quimioterapia são escassos internacionalmente, no Brasil e, principalmente na região Nordeste, sendo eles ausentes no estado da Paraíba.

Desse modo, constata-se ser relevante compreender a possível influência das alterações salivares e das variações da microbiota na ocorrência da mucosite oral, sendo essa a proposição do presente trabalho. Além disso, estudos que permitem identificar as consequências dessas modificações, assim como, os períodos de maiores agravos decorrentes da terapêutica do câncer são necessários.

No mais, os resultados desse trabalho subsidiariam o processo de decisão acerca do manejo preventivo/terapêutico de crianças e adolescentes sob regime quimioterápico, direcionando a assistência odontológica, buscando assim reduzir os custos operacionais e impactar no prognóstico e na qualidade de vida desses pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Com o intuito de facilitar a compreensão do tema abordado no presente trabalho, este capítulo foi dividido em tópicos envolvendo aspectos gerais do câncer, com ênfase no câncer infanto-juvenil, seu tratamento, as complicações orais decorrentes da quimioterapia e os aspectos salivares e microbiológicos, apresentados a seguir.

2.1 O câncer – aspectos gerais

O organismo humano é constituído por trilhões de células vivas, que fisiologicamente crescem, multiplicam-se e morrem de forma controlada. Esse processo dinâmico de renovação celular dar-se ao longo da vida, sendo mais rápido na infância, permitindo assim o crescimento. Ele é mais lento no adulto, restringindo-se ao reparo celular e a substituição de linhagens desgastadas ou mortas (GUYTON; HALL, 2011).

Contudo, quando a proliferação celular em órgão ou tecido acontece de forma descontrolada, mecanismos anti-apoptose são desencadeados, permitindo mitoses desordenadas e invasão tecidual por células geneticamente modificadas, caracterizando-se o fenômeno de carcinogênese (ABBAS; KUMAR; ASTER, 2013).

A oncogênese, como também é denominada, trata-se de um processo lento e que ocorre a partir de um dano ao DNA de um ou mais genes do núcleo celular por agentes carcinógenos. Essa mutação genética, ocasiona nas células envolvidas a perda do controle sobre seu próprio metabolismo, passando a apresentarem um comportamento anormal, sendo assim consideradas malignas ou cancerosas (GUYTON; HALL, 2011; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Quando o sistema imune e de reparo falham no processo de destruição ou inativação dessas células, acontece a formação de novas, análogas à malignas de origem, que se aglomeram umas sobre as outras, formando uma massa celular chamada de tumor ou neoplasia. Com o passar do tempo,

evoluem até o surgimento das primeiras manifestações clínicas (HANAHAAN; WEINBERG, 2011).

Similarmente, mais de 100 doenças se manifestam a partir do mecanismo de patogenicidade descrito anteriormente, sendo por esse motivo agrupadas e descritas mundialmente utilizando o termo genérico câncer para identificar tal condição patológica (BRASIL, 2015).

Embora ainda sejam vistos como uma doença da modernidade pelo senso comum, os relatos históricos demonstram que os cânceres não são doenças novas, já existindo há milhares de anos, conforme desenhos e escrituras de civilizações primitivas. A primeira descrição foi feita por Hipócrates, em 500 a.C. na Grécia, que utilizou a palavra *karkínos* que, em grego, significa caranguejo, talvez pelo corpo representar o tumor, e as garras a capacidade de infiltração (BRASIL, 2015).

Entretanto, nem todo tumor pode ser considerado câncer, uma vez que existem os tumores de caráter maligno e benigno. A diferença fundamental entre eles se dar por meio da tipologia celular envolvida, do tempo de crescimento e da capacidade de disseminação (HOFF, 2012).

Uma neoplasia benigna ocorre pela multiplicação de linhagens celulares similares genética e morfolologicamente ao seu tecido de origem, ou seja, são células normais em multiplicação não modulada. Além disso, apresentam taxa de proliferação lenta e localizada que não gera grandes complicações e, raramente, colocam a vida em risco (ABBAS; KUMAR; ASTER, 2013).

Diferentemente, as neoplasias malignas requerem uma atenção peculiar por apresentarem grande agressividade, rápida multiplicação e poder de migração pelo organismo. Quando não diagnosticadas e tratadas rapidamente, essas neoplasias colocam em risco a vida do paciente. Por esse motivo, são intensamente investigadas na busca de melhores resultados terapêuticos (HOFF, 2012).

Os inúmeros tipos de cânceres são determinados a partir do tecido de origem da qual a divisão celular anormal aconteceu. Com a progressão da doença, as células cancerosas se desprendem e atingem os vasos sanguíneos

ou linfáticos, alcançando outras localidades, onde iniciam a formação de novos tumores a partir de células do sítio inicial. A esse evento é denominado metástase e, quando ocorrem, representa os casos de pior prognóstico (HANAHAN; WEINBERG, 2011; HOFF, 2012).

A oncologia, ou cancerologia, é uma ciência complexa destinada ao estudo do câncer de forma ampla, desde sua formação e repercussões sistêmicas, até as modalidades de tratamento mais adequadas para cada tipo de tumor. Devido à enorme complexidade da doença e suas diferentes abordagens de tratamento, hoje o manejo do câncer dar-se de forma individualizada e com enfoque multiprofissional (BRASIL, 2008).

2.2 Câncer Infanto-juvenil

O câncer é uma doença crônico-degenerativa, classificado como infanto-juvenil ao acometer crianças e adolescentes na faixa etária de 0 a 19 anos, sendo considerado raro se comparado com os tumores dos adultos (GRABOIS; OLIVEIRA; CARVALHO, 2013).

Contudo, no contexto das doenças crônicas da infância, as neoplasias malignas se destacam pela sua alta incidência, assim como pelas repercussões na vida do portador e de seus familiares. O convívio com o câncer requer mudanças no estilo de vida das famílias para que possam se adaptar ao tratamento, sendo a instabilidade emocional ainda maior, quando acomete crianças de menor idade (SILVA-RODRIGUES *et al.*, 2016).

Nesse enfoque, alguns estudos que analisaram a qualidade de vida de pacientes oncológicos têm demonstrado a importância da oferta de atenção odontológica, principalmente em crianças, pois as experiências dentárias dolorosas e o constrangimento ao sorrir influenciam negativamente a qualidade de vida desses pacientes (CARNEIRO *et al.*, 2016; CARNEIRO *et al.* 2017).

Diferentemente de outras patologias, as crianças, e até mesmo os adolescentes de maior idade (19 anos), com tumores malignos, necessitam ser assistidos igualmente por serviços de pediatria em centros de referência oncológicos. Além disso, também são acompanhados pela oncopediatria após

o tratamento, durante a fase de manutenção, independentemente da idade que atinjam nesse período (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016).

Isto se justifica pelo comportamento diferenciado do câncer na infância e na juventude. Portanto, os cânceres pediátricos, como são também denominados, devem ser tratados e estudados separadamente do câncer do adulto (VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2017). As maiores diferenças das neoplasias do adulto estão principalmente, nos aspectos morfológicos do tipo do tumor, no comportamento clínico da doença e nas localizações primárias (BRASIL, 2015; KUNG *et al.*, 2015).

No mais, a proliferação dos tumores dar-se rapidamente, tornando-o mais invasivo, porém o organismo da criança e do adolescente resiste melhor a tratamento mais agressivos. Sendo assim, obtêm-se a cura de forma mais rápida, uma vez que os tumores também possuem maior sensibilidade à quimioterapia e a radioterapia (BARBOSA; RIBEIRO; CALDO-TEIXEIRA, 2010; PAN *et al.*, 2011).

No que concerne à etiologia, ainda não se tem evidências científicas que identifiquem claramente a associação da doença na infância com os respectivos fatores etiológicos. Em geral, atribui-se as exposições a agentes físicos, químicos e biológicos carcinógenos durante a vida intra-uterina como principal influenciador para o acometimento pós natal, assim como, as alterações genéticas (BRASIL, 2016; KWAN *et al.*, 2007; PEARSON; WACHTEL; EBI, 2000; REYNOLDS *et al.*, 2001).

A instituição da terapia antineoplásica em pacientes pediátricos, é preocupante, tanto do ponto de vista dos efeitos locais como tardios, e das sequelas inerentes ao tratamento. Os danos de tecidos moles, as complicações auditivas, respiratórias, cardiovasculares, esqueléticas, endócrinas e a infertilidade são os distúrbios mais citados em estudos recentes que analisaram sobreviventes do câncer infanto-juvenil (ERMAN; TODOROVSKI; JEREB, 2012; NAJAFI; TOHIDASTAKRAD; MOMENBEITOLLAHI, 2011; WEISS *et al.*, 2016).

2.2.1 Tipos de cânceres pediátricos

A partir dos avanços obtidos no diagnóstico e tratamento do câncer nos últimos anos, em 2000, a terceira edição da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O3) foi publicada. Nessa versão, modificações importantes na codificação e classificação das neoplasias foram realizadas, principalmente nas leucemias e linfomas (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005).

A partir dessa atualização, e por ser o público pediátrico mais acometido por neoplasias hematológicas, mostrou-se necessário realizar também uma terceira revisão da Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI-3), estando sua segunda versão, idealizada em 1996, vigente até este período (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005).

Atualmente, a CICI-3, subdivide os tumores em 12 grupos principais com base nas informações morfológicas e topográficas da doença, sendo distribuídos conforme exposto no Quadro 1. Essa classificação é utilizada internacionalmente como padrão para exposições dos dados de incidência e sobrevida do câncer da criança e do adolescente (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005).

Quadro 1. Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI-3) segundo Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (AIPC).

Grupo diagnóstico	Morfologia
I – Leucemias, doenças mieloproliferativa e doenças mielodisplásicas	Leucemia Linfoide Leucemia aguda não linfoide Leucemia mieloide crônica Outras leucemias específicas Leucemias inespecíficas
II – Linfomas e neoplasias do sistema reticuloendotelial	Doença de Hodgkin Linfoma não-Hodgkin Linfoma de Burkitt Neoplasias linforeticulares mistas Linfomas inespecíficos
III-Neoplasias do sistema nervoso central e neoplasias intracraniais e intraespinais mistas	Ependimoma Astrocitoma Tumor neuroectodérmico primitivo Outros gliomas Outras neoplasias inespecíficas intracraniais e intraespinais Neoplasias inespecíficas intracraniais e intraespinais

IV–Neuroblastoma e tumores de células nervosas periféricas	Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma Outros tumores do Sistema Nervoso Simpático
V– Retinoblastoma	Retinoblastoma
VI – Tumores renais	Tumor de Wilms Tumor rabdóide Sarcoma de células claras Carcinoma renal
VII – Tumores hepáticos	Hepatoblastoma Carcinoma hepático Tumores hepáticos malignos inespecíficos
VIII – Tumores ósseos malignos	Osteossarcoma Condrossarcoma Sarcoma de Ewing Outros tumores ósseos malignos específicos Tumores ósseos malignos inespecíficos
IX – Sarcomas de partes moles e extra ósseos	Rabdomiossarcoma Sarcoma embrionário Fibrossarcoma Neurofibrossarcoma Outras neoplasias fibromatosas Sarcoma de Kaposi Outros sarcomas de partes moles específicos Sarcomas de partes moles inespecíficos
X – Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos e neoplasias de gônadas	Tumores de células germinativas intracraniais e intraespinais Tumores de células germinativas não gonadais inespecíficos Tumores de células germinativas gonadais Carcinomas gonadais Outros tumores malignos gonadais inespecíficos
XI – Carcinomas e outras neoplasias epiteliais malignas	Carcinoma de adrenal Carcinoma de tireóide Carcinoma de rinofaringe Melanoma maligno Carcinoma de pele Outros carcinomas inespecíficos
XII - Outras neoplasias malignas e não especificadas	Outros tumores malignos específicos Outros tumores malignos inespecíficos

Fonte: (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005).

Diante da baixa incidência de alguns tumores, alguns autores têm congregado as patologias de acordo com a natureza do câncer em dois grupos. Os tumores sólidos e de origem hematológica, perante a similaridade clínica e terapêutica dessas patologias (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016).

2.2.2 Epidemiologia do câncer em crianças e adolescentes

Estimam-se, para o Brasil, no biênio 2016-2017, que 12.600 novos casos de câncer pediátrico sejam identificados anualmente no país, com os residentes nas regiões Sudeste (6.050) e Nordeste (2.750) os mais acometidos (BRASIL, 2015). Considera-se, portanto, como a primeira causa de morte por doenças no país, após 1 ano de idade, até o final da adolescência (BRASIL, 2012).

Em contrapartida, apesar da perspectiva de aumento dos casos, os avanços na compreensão fisiopatológica e terapêutica, adquiridos mediante as pesquisas científicas, têm aumentado às taxas de sobrevida do câncer, minimizando os impactos na qualidade de vida e atingindo até 80% de chances de cura dos pacientes assistidos em outros países (KUNG *et al.*, 2015; QUILLEN; BRADLEY; CALAMARO, 2016; SMITH *et al.*, 2014).

Em 2016, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) tornou público o panorama mais recente acerca da taxa de sobrevida estimada no Brasil para o câncer infanto-juvenil, calculado com base nos dados de incidência e mortalidade. O INCA afirma que o Brasil atinge 64% de cura dos casos de câncer em crianças e adolescentes (BRASIL, 2016).

Alerta-se, portanto, da necessidade de melhora nesse indicador, uma vez que o país ainda encontra-se abaixo da média de sobrevida identificada em diversos países do primeiro mundo. Por exemplo, nos Estados Unidos, a cura dos pacientes se situa em torno de 80% (GRABOIS; OLIVEIRA; CARVALHO, 2013).

Esse fato é atribuído as maiores dificuldades de acesso e reduzida oferta aos serviços de saúde especializados, bem como a falta de infraestrutura/insumos, ou mesmo a precariedade nos tratamentos, o que dificulta a identificação precoce e a intervenção imediata nos países subdesenvolvidos (GRABOIS; OLIVEIRA; CARVALHO, 2013; RODRIGUEZ-GALINDO *et al.*, 2013).

Esses registros também reafirmam a necessidade do desenvolvimento de novos estudos que possam contribuir para uma melhor compreensão dos nós críticos do manejo do câncer infanto-juvenil no país. Assim como, possam

guiar a abordagem gerencial do tratamento, minimizando os custos operacionais e impactando, conseqüentemente, em melhores resultados clínicos e epidemiológicos (CAMARGO *et al.*, 2010).

O primeiro passo dessas mudanças deu-se em 1967, quando verificou-se a necessidade de quantificar e melhorar o monitoramento do câncer no país. Para isso, o Ministério da Saúde consolidou o sistema vigente até hoje, o Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP). Atualmente, cerca de 25 unidades são distribuídas em todo o país (BRASIL, 2012b).

Dentre os tumores da infância, as leucemias, que se caracterizam pelas alterações patológicas da medula óssea e do sangue, são as neoplasias mais comuns em todo o mundo (GUERRA *et al.*, 2012). Correspondem de 25% a 35% de todos os casos diagnosticados, sendo a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) a de maior ocorrência em crianças de 0 a 14 anos (JAVED *et al.*, 2012).

No Brasil, com base nos RCBP's, as leucemias também apresentam a maior ocorrência (31,6%) em crianças de 1 a 4 anos; já para os adolescentes de 15 a 18 anos os linfomas apresentam maior incidência (35,6%); e, para os tumores do sistema nervoso as faixas etárias de 1-4, 5-9, 10-14 o percentual médio é semelhante - cerca de 26,0% de acometimento. Esses três grupos de cânceres são os que mais atingem o público infantil do país (BRASIL, 2008).

No cenário da oncologia pediátrica no estado da Paraíba, em João Pessoa, a prevalência de câncer nas crianças e adolescentes distribui-se da seguinte forma: Leucemias (34,6%); Linfomas (22,5%); Tumores do Sistema Nervoso Central (15,7%); Neuroblastomas (2,7%); Retinoblastomas (3,3%); Tumores renais (9,5%); Tumores ósseos (12,4%); Tumores em tecidos moles (8,8%); Tumores medulares de células germinativas (2,8%); Carcinomas (19,02%) e outros (6,91%). Esses registros colocam a capital paraibana em penúltimo lugar em número de casos, ficando atrás apenas de Aracaju/SE (CAMARGO *et al.*, 2010).

2.3 Tratamento do câncer

O combate ao câncer inicia desde o diagnóstico precoce, passando pela reabilitação física, social e psicológica dos portadores (ALVES *et al.*, 2012). A

terapêutica é feita pela quimioterapia, radioterapia, cirurgias e transplante de medula óssea. Essas modalidades de tratamento podem ser induzidas de forma isolada ou associadas, à depender do tipo, localização e estadiamento da doença (CHAVELI-LÓPEZ, 2014).

Contudo, na oncopediatria, em torno de 70% dos casos, o regime quimioterápico sistêmico é adotado como conduta prioritária para o tratamento do câncer hematológico, sendo o mais prevalente em pacientes pediátricos (RAHNAMA *et al.*, 2015).

2.3.1 Quimioterapia

A quimioterapia envolve a administração de fármacos, por via oral, intramuscular, subcutânea, intracranial, tópica ou endovenosa, sendo essa última a via mais comum e efetiva, buscando a partir da circulação sanguínea chegar ao alvo cancerígeno (SADLER *et al.*, 2000).

A quimioterapia pode ser do tipo curativa, quando almeja-se eliminar integralmente as células cancerosas e impedir a recorrência da doença; do tipo adjuvante, utilizada para minimizar os riscos de metástase após procedimentos cirúrgicos. Porém, quando a eliminação não é possível, a quimioterapia paliativa pode ser usada buscando-se o controle do caso, retardando o crescimento das células malignas e/ou reduzindo os sintomas causados pelo câncer (BRASIL, 2008; PUI *et al.*, 2011).

Quanto a sua ação, os quimioterápicos podem ser classificados de acordo com a atuação frente aos mecanismos de divisão celular, em: ciclo-inespecíficos, ciclo-específicos ou fase-específicos, atuando nas células alvos e nas distintas fases do ciclo celular em que as linhagens malignas se encontram (ALMEIDA, 2005).

Além dessa, uma segunda classificação que leva em conta a estrutura química e funcional das drogas antineoplásicas foi criada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esta classificação é usada para fiscalização e monitoramento das influências dessa medicação sobre o organismo (BRASIL, 2013). Observa-se essa categorização no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação geral e tipos de medicações antineoplásicas.

Classe	Tipo	Droga
Agentes alquilantes	Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina Ciclofosfamida Ifosfamida Melfalam Clorambucil
	Etileniminas e metilmelaminas	Tiotepa Altretamina TEM
	Alquil sulfonato	Bussulfam
	Nitrosuréias	Carmustina Lomustina Semustina Estreptozocina
	Triazenos	Dacarbazina Temozolomida
Antimetabólitos	Análogo do ácido fólico	Metotrexato
	Análogos das pirimidinas	5-Fluoruracil Floxuridina Idoxuridina Citarabina Capecitabina Azacitidina Gencitabina
	Análogos das purinas	Mercaptopurina Fludarabina Tioguanina Pentostatina Cladribina
Produtos Naturais	Alcalóides da Vinca (antimitóticos)	Vincristina Vimblastina Vinorelbina Vindesina
	Taxanas (promoção de micortúbulos)	Paclitaxel Docetaxel
	Epipodofilotoxinas (complexação com Topoisomerase II e DNA)	Etoposida Teniposida
	Análogos da camptotecina (inibição de topoisomerase I)	Irinotecam Topotecam
	Antibióticos	Dactinomicina Daunorubicina Doxorubicina Valrubicina Idarubicina Epirubicina Mitoxantrona Bleomicina Mitomicina Plicamicina
	Modificadores de resposta biológica	Interferon alfa

		Interleucina 2
	Enzimas	L-asparaginase
Miscelânea	Complexos de platina	Cisplatina Carboplatina Oxaliplatina
	Uréia substituída	Hidroxiuréia
	Derivado de metilidrazina	Procarbazina
	Supressor adrenocortical	Mitotano Aminoglutetimida
	Inibidor da tirosina quinase	Imatinib Trastuzumab Rituximab

Fonte: Brasil (2003).

Essas drogas inibem a divisão de células malignas, porém apresentam baixa especificidade, sendo assim citotóxicos também para as células normais e de metabolismo rápido, como o epitélio do trato gastrointestinal, folículos pilosos, células hematopoiéticas e da mucosa oral, na qual observam-se os maiores efeitos colaterais (CHAVELI-LÓPEZ, 2014; HESPANHOL *et al.*, 2010).

Além da susceptibilidade dos tecidos orais aos efeitos tóxicos cumulativos dos agentes antineoplásicos, outros aspectos propiciam uma maior severidade dos danos. A constante renovação das células da mucosa (7-14 dias), a microbiota complexa e diversificada, e até mesmo o trauma tecidual decorrente da higienização e a fisiologia de desenvolvimento do sistema estomatognático, são fatores que agravam tal condição, principalmente em crianças de menor idade (CHAVELI-LÓPEZ, 2014).

As medicações mais utilizadas para tratamento oncológico são: a Vincristina, o Ara-C, o Taxol, o Citarabine, a Adriamicina, o 5-Fluorouracil, a Ciclofosfamida, a Cisplatina e o Metotrexato. As quatro últimas medicações se destacam como as mais envolvidas com a ocorrência dos efeitos adversos na mucosa oral (BARBOSA; RIBEIRO; CALDO-TEIXEIRA, 2010; SADLER *et al.*, 2000; SANDOVAL *et al.*, 2003).

Albarran (2012) analisou 110 pacientes pediátricos em tratamento quimioterápico no México. Da amostra desse estudo, quase a totalidade (109) apresentaram reação adversa à quimioterapia. Dentre os fármacos utilizados no tratamento antineoplásico desses pacientes, os maiores registros de efeitos indesejados foram notificados para o medicamento Vincristina (37,6%) seguido

de Metotrexato (19,2%). Portanto, nota-se que os agentes antineoplásicos não são igualmente estomatotóxicos.

Apesar desses resultados, os quimioterápicos nem sempre levam a morbidades. Uma gama de fatores, como o tempo de exposição, concentração plasmática da droga (MAIA, 2010; VIDAL; REVOREDO, 2010), toxicidade do agente, metabolismo e o estado geral do paciente (MAIA, 2010) podem contribuir consideravelmente nessa situação. Por isso, é necessário conhecer o quanto cada variável relacionada ao tratamento e ao paciente influenciam adversamente na saúde oral e sistêmica.

2.4 Complicações orais decorrentes da quimioterapia

Sabe-se que a terapia do câncer ocasiona danos às células sanguíneas e imunossupressão. Esse fato resulta em um perfil de pacientes susceptível a enfermidades orais que incluem desde mucosites, reduções severas do fluxo salivar, infecções oportunistas por vírus e fungos, alterações gengivais, disgeusia e disfagia (VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2017; HESPANHOL *et al.*, 2010).

Além disso, complicações adicionais, como infecções agudas, hemorragias e manifestações relacionadas à anemia, são comuns, estimando-se que 80% dos pacientes em tratamento sejam afetados por alguma dessas comorbidades (ELAD *et al.*, 2015).

Algumas outras alterações de caráter crônico também são atribuídas aos efeitos tardios da terapia oncológica, como os distúrbios na formação e desenvolvimento dentário, agravamento de cáries dentárias, problemas oclusais, articulares e hipofunção das glândulas salivares (HSIEH *et al.*, 2011).

Na literatura, alguns estudos nacionais (HESPANHOL *et al.*, 2010; PAIVA *et al.*, 2016) e internacionais (CHAVELI-LÓPEZ, 2014; CHENG *et al.*, 2008; JAVED *et al.*, 2012) observaram ser essas complicações orais, citadas anteriormente, as principais alterações decorrentes da instituição do regime quimioterápico em pacientes pediátricos oncológicos.

Ressalta-se, portanto, a necessidade de acompanhamento dos pacientes oncológicos antes, durante e após a terapia antineoplásica por uma equipe odontológica, a fim de que o cirurgião-dentista possa elaborar um plano de tratamento adequado as suas necessidades, de forma a prevenir ou controlar a ocorrência dessas complicações (PAIVA *et al.*, 2016; VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2017).

2.4.1 Mucosite oral

Desde meados de 1980, o termo: “*mucosite*” vem sendo utilizado para descrever a reação inflamatória da mucosa oral ocasionada pela toxicidade dos quimioterápicos ou da radiação ionizante que são empregados no tratamento oncológico (SONIS, 1991; SONIS; SONIS; LIEBERMAN, 1978).

Clinicamente, manifestam-se como edemas ou placas eritematosas, que podem progredir, chegando a lesões ulcerativas, descamativas e sangrantes de intensa sintomatologia (Figura 1). Assim, diferentemente das demais estomatites, faz-se necessário um manejo individualizado, por apresentarem peculiaridades clínicas e terapêuticas distintas e serem extremamente debilitantes (CAMPOS *et al.*, 2014; MENDONÇA *et al.*, 2015; PIMENTA AMARAL *et al.*, 2012).

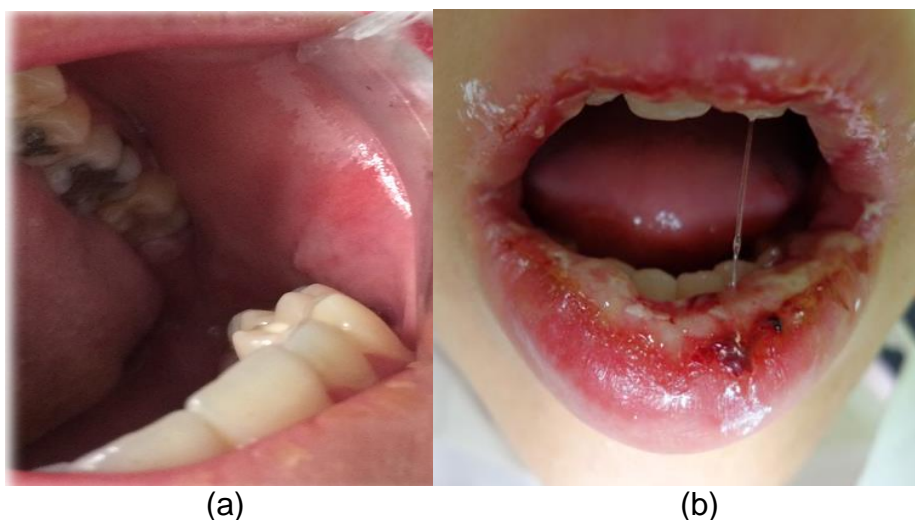


Figura 1. Aspecto clínico da mucosite oral quimioinduzida em estágio inicial (a) e grave (b).

Fonte: Costa, RC. Hospital Napoleão Laureano, 2014.

Como processo biológico, a mucosite oral (MO) vem sendo intensamente investigada desde sua identificação. Desse modo, inúmeras teorias acerca da sua etiopatogenia foram criadas e modificadas ao longo dos

anos, a partir dos avanços tecnológicos e das pesquisas científicas (VILLA; SONIS, 2015).

Nos primórdios, acreditava-se em uma etiologia infecciosa primária, de caráter viral ou bacteriano para tal condição. Contudo, essa teoria foi refutada ao empregar-se antimicrobianos de amplo espectro em quadros agudos da lesão, observando-se ausência de patógenos cultiváveis, e mesmo assim, as lesões se mantinham em progressão (SONIS; STEPHEN *et al.*, 2004a).

Em um segundo momento, elencou-se como causa exclusiva da MO os efeitos citotóxicos não específicos da radiação e da quimioterapia. Acreditava-se que o tratamento antineoplásico atuava sobre as células epiteliais influenciando negativamente na divisão, proliferação e renovação da mucosa, podendo inclusive ocasionar a morte celular (SONIS; STEPHEN *et al.*, 2004 a).

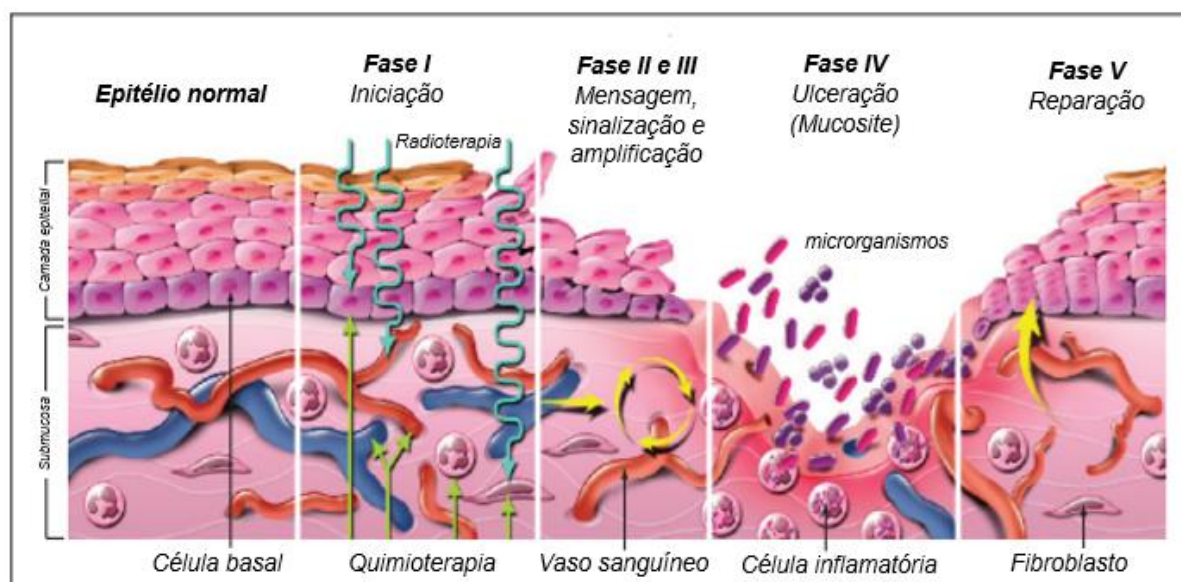
De fato, essa interrupção da renovação celular, principalmente das células epiteliais basais, impacta negativamente sobre o epitélio oral. A exposição a um trauma funcional ou ao próprio ambiente local, culmina com a ruptura da mucosa e sua consequente ulceração e contaminação por microrganismos. Entretanto, essa teoria foi considerada incompleta por não considerar a interatividade dos componentes funcionais do tecido conjuntivo influenciando sobre tal condição (SONIS; STEPHEN *et al.*; 2004a).

Posteriormente, entendeu-se que grande parte do comportamento epitelial é consequência das mudanças ocorridas na camada submucosa. Os danos iniciais dão-se em células endoteliais e fibroblastos que, via sinalização celular, interagem com o epitélio subjacente, amplificando os sinais deletérios gerados. (SONIS; STEPHEN *et al.*; 2004a).

No mais, os agentes quimioterápicos e a radiação ionizante são potentes moduladores sobre os mediadores celulares e citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6), responsáveis pela modulação do dano celular. Esses aspectos comprovam que a cinética da MO é bem mais complexa do que se imaginava-se inicialmente (SONIS; STEPHEN *et al.*; 2004b).

Atualmente, a partir de uma visão biológica do agravo, conforme proposta por Sonis (1998), o desenvolvimento da mucosite oral pode ser didaticamente fragmentada em 4 fases, sendo elas subdivididas em: iniciação, mensagem, sinalização, amplificação, ulceração e reparo celular (Figura 2).

Figura 2. Desenho esquemático da fisiopatologia da mucosite oral.



Fonte: Adaptado de Sonis e Stephen (2004).

1- Fase I (iniciação)

Inicialmente, um dano ao DNA celular pode ser ocasionado mediante a administração da quimioterapia e/ou radioterapia. Essa agressão ocorre de maneira direta sobre as células epiteliais da camada basal e submucosa, ou indiretamente, pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que atingem a nível epitelial, microvascular ou endotelial. Nesse estágio, embora a mucosa pareça estar absolutamente normal, uma série de eventos subclínicos resultará no início da destruição da mucosa (SONIS, 1998; VILLA; SONIS, 2015).

2- Fase II e III (Mensagem, sinalização e amplificação)

O DNA lesionado irá ativar algumas vias de transduções que, por sua vez, realizam a transcrição de fatores como p53 e fator nuclear kapa-beta (NF-

$\kappa\beta$). Essas proteínas estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1 β , IL-6 (VILLA; SONIS, 2015).

Dar-se então o início do processo inflamatório clinicamente e, em nível celular, essas citocinas agredem o tecido conjuntivo, o endotélio e reduzem a oxigenação epitelial resultando na morte de células epiteliais da camada basal. Somado a destruição tecidual, essas citocinas proporcionam um feedback positivo para amplificar os danos iniciais causados pela medicação e/ou radiação (VILLA; SONIS, 2015).

3- Fase IV (Ulceração)

Em torno de 10 dias após a instituição da terapia ocorre à desintegração e a ulceração do epitélio oral. Esse estágio caracteriza-se por episódios progressivos de dor, uma vez que as terminações nervosas da camada submucosa se encontram expostas a estímulos mecânicos da cavidade oral (VILLA; SONIS, 2015).

Além disso, o risco de infecção torna-se ainda maior devido à colonização microbiana das úlceras, podem até conter fibrina e exsudato com bactérias. Este quadro é clinicamente descrito como uma pseudomembrana de coloração esbranquiçada (VILLA; SONIS, 2015).

Essa fase é a mais crítica e preocupante do ponto de vista terapêutico. Inicialmente, por variar no tempo de cicatrização de um indivíduo para outro e das respostas diferenciadas a distintos tratamentos. Quando as lesões demoram a cicatrizar, podem ocorrer casos de suspensão do tratamento por conta da infecção, assim como, aumentam o risco de septicemia e comprometimento vital desses pacientes (MENDONÇA *et al.*, 2015).

4- Fase V (Cicatrização)

A cicatrização espontânea ocorre em aproximadamente 3 semanas após o término da radioterapia ou da quimioterapia. A migração do epitélio para margem da lesão ocorrerá em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, os quais determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular (VILLA; SONIS, 2015).

Mesmo diante de todo o conhecimento construído nas últimas décadas sobre a MO, atualmente, ainda não se encontra inteiramente compreendido o seu mecanismo de patogenicidade. Com o desenvolvimento dos estudos, tem-se sugerido a investigação de fatores locais, como a saliva e a microbiota oral, enquanto potenciais influenciadores na progressão e na severidade da lesão (BONAN, *et al.*, 2005; LAHEIJ; DE SOET, 2014).

A mucosite oral mostra-se como principal agravo decorrente dos efeitos da quimioterapia, tanto em pacientes adultos (HESPANHOL *et al.*, 2010) como pediátricos, no Brasil e no mundo (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012; VELTEN; ZANDONADE; MONTEIRO DE BARROS MIOTTO, 2017). Porém, as crianças e adolescentes, são mais susceptíveis aos efeitos adversos dos agentes antineoplásicos, apresentando, em maior quantidade e severidade, casos de MO (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012).

Esse fato acontece devido, inicialmente, a imaturidade dos tecidos orais, bem como a constante renovação celular da mucosa, a diversa e complexa microbiota ainda em processo de consolidação, assim como, dos maiores comprometimentos do sistema imunológico e das injúrias locais durante a higienização (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012).

Além desses aspectos, uma série de outros fatores são citados como de risco para o surgimento e agravamento da MO. Alguns são inerentes ao paciente, tais como a neoplasia (doenças hematológicas), a idade (pacientes mais jovens), saúde oral e dentária (má higiene antes e durante a quimioterapia), a condição nutricional e o funcionamento hepático e renal (CHAVELI-LÓPEZ, 2014; MENDONÇA *et al.*, 2015; NAGATANI *et al.*, 2017).

Por sua vez, outros fatores são relacionados com o tratamento, tais como o agente quimioterápico, frequência de administração e da associação de terapias (MENDONÇA *et al.*, 2015). Em 18-40% dos casos os quadros agudos da lesão se desenvolvem após a administração do primeiro ciclo de quimioterapia (CHAVELI-LÓPEZ, 2014)

As consequências desta inflamação são diversas. O surgimento das lesões influencia diretamente a qualidade de vida do paciente, uma vez que dificultam a fala, deglutição, alimentação e higienização oral (NAGATANI *et al.*,

2017). Tudo isso, além de debilitar o paciente, acarreta um aumento na permanência hospitalar e maiores custos operacionais (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016).

2.4.1.1 Classificação da Mucosite Oral

O diagnóstico da mucosite oral é eminentemente clínico, podendo ser aliado a exames hematológicos para verificação dos quadros de neutropenia e trombopenia, visando um tratamento sistêmico associado ao da MO (CHAVELI-LÓPEZ, 2014).

Nessa perspectiva, um dos primeiros instrumentos utilizados para o monitoramento da mucosa oral durante a terapia antineoplásica foi proposto em 1997 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esse índice baseia-se nas observações clínicas e queixas dos pacientes, sendo descrita e utilizada tanto na sua forma original, com 4 graus para a MO (OMS, 1997), quanto em sua forma modificada. O índice foi complementado em 2007, passando a classificar a mucosite em 6 graus (VERA-LLONCH *et al.*, 2007).

Um outro importante instrumento utiliza critérios comuns de toxicidade, de acordo com cada um dos tipos de tratamento (quimioterapia, transplante de medula óssea e radioterapia) para avaliar as comorbidades orais decorrentes dos diferentes tipos de terapias (CHENG; CHANG; YUEN, 2004).

Essa escala é denominada *National Cancer Institute/EUA – Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) e foi proposta pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. Leva-se em consideração os diferentes graus de complicações para a mucosa oral, bem como as relacionadas à nutrição do paciente e até mesmo a morte relacionada à MO (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 1999).

Além desses índices, Eilers, Berger e Petersen (1988) propuseram um guia de avaliação oral para pacientes em tratamento oncológico denominado *Oral Assessment Guide* (OAG). Este índice é de fácil aplicação e simples, limitado a um total de 8 itens, requerendo apenas de 3 a 4 minutos para a completa avaliação.

Posteriormente, esse instrumento foi modificado por Gibson *et al.* (2006) e também por Cheng; Chang e Yuen (2004) no intuito de torná-lo válido para a

utilização em crianças e jovens, passando então a ser denominado de *Oral Assessment Guide modified* (OAG modificado) com a configuração do Quadro 3.

Quadro 3. *Oral Assessment Guide* modificado.

Escore			
Item	1	2	3
Voz	Normal	Rouca	Dificuldade de falar / Dor
Engolir	Normal	Dor ao engolir	Incapacidade de engolir
Vermelhão dos Lábios	Macio/Dolorido/Úmido	Seco/Rachado	Ulcerado/Sangrante
Língua	Rósea/Úmida	Com ou Sem papilas Aparência brilhante Com ou Sem vermelhidão	Empolada / Rachada
Saliva	Aguada	Espessa / Viscosa	Ausente
Mucosa Jugal/Palato	Rósea/Úmida	Avermelhada / Esbranquiçada sem ulceração	Ulcação com ou sem sangramento
Mucosa labial	Rósea/Úmida	Avermelhada/ Esbranquiçada sem ulceração	Ulcação com ou sem sangramento
Gengiva	Rósea/Pontilhada/Firme	Edemaciada Com ou Sem vermelhidão	Sangramento espontâneo ou sangramento à compressão

Fonte: Traduzido de (CHENG, K. K. F.; CHANG; YUEN, 2004).

O OAG modificado permite avaliar 8 itens, de acordo com a escala de comprometimento da saúde oral, consistindo em valores atribuídos de 1 a 3 para cada item, sendo: 1, para condições onde é verificado normalidade; 2, para a verificação de alterações leves a moderadas em relação à integridade epitelial ou à função; 3 para um comprometimento severo. Ao final, o total para a MO varia de 8 a 24, não havendo um ponto de corte entre esses valores para a estimativa da mucosite (CHENG; CHANG; YUEN, 2004).

2.4.1.2 Manejo da Mucosite Oral

Salienta-se que mesmo diante dos grandes avanços acerca do conhecimento etiológico das mucosites, ainda hoje não se tem evidências científicas que sustentem a instituição de medidas preventivas e de tratamento específico para esse agravo (CARNEIRO-NETO *et al.*, 2016).

Logo, inúmeros são os protocolos terapêuticos utilizados para MO, sendo os antibióticos e antifúngicos tópicos e sistêmicos, analgésicos,

anestésicos, anti-inflamatórios e as soluções antimicrobianas para bochecho, os agentes farmacológicos mais citados. Além dessas medicações, a terapia com laser de baixa potência também é recomendada, diante dos efeitos biomoduladores e da analgesia promovida no local da radiação (DOMÍNGUEZ; DOMÍNGUEZ, 2010).

Dentre as soluções para bochecho, a clorexidina é a mais utilizada. Contudo, Cardona *et al.* (2017) realizaram uma metanálise com 12 ensaios clínicos sobre a ação da clorexidina, constatando que esse antimicrobiano não é significativamente eficaz na redução da severidade da MO (qualidade moderada de evidência), nem na prevenção da incidência (baixa qualidade de evidência).

Quanto à laserterapia, Figueiredo *et al.* (2013) realizaram um outro estudo de metanálise e evidenciaram também que a remissão da sintomatologia dolorosa da MO, bem como o controle da sua progressão, podem ser estabelecidos por meio dessa terapia. Observou-se um número reduzido de trabalhos que não mostram essa associação.

No que concerne às medidas preventivas para evitar a ocorrência da MO quimioinduzida, foi encontrada na literatura uma variedade de intervenções, de frequência e métodos de utilização de produtos. Esse fato dificulta o estabelecimento de um protocolo eficaz e reproduzível para a prevenção dessas lesões, uma vez que torna-se difícil a comparação dos resultados (DOMÍNGUEZ; DOMÍNGUEZ, 2010).

2.5 Saliva

2.5.1 Composição e propriedades

Os compartimentos corporais são preenchidos por fluidos aquosos que atuam na manutenção da homeostasia. Essas soluções biológicas formam-se basicamente por componentes orgânicos e inorgânicos, com finalidade terapêutica, provenientes da nutrição e das reações metabólicas ocorridas a nível celular (HONG *et al.*, 2014).

Dentre os líquidos corporais, a saliva é uma solução hipotônica, viscosa e ligeiramente alcalina. É resultante da secreção conjunta das glândulas salivares presentes no meio bucal, assim como, da incorporação de restos de alimentos, do fluido crevicular gengival, dos microrganismos e das células descamadas do epitélio oral (FALCÃO *et al.*, 2013; GAO *et al.*, 2016; PROCTOR, 2016).

As inúmeras propriedades fisiológicas da saliva são atribuídas à riqueza de componentes presentes nesse fluido (GAO *et al.*, 2016). Sua composição e respectivas funções e efeitos são sintetizados no Quadro 1.

Quadro 4. Propriedades reológicas e componentes salivares.

Função	Efeitos	Principais constituintes
<i>Proteção</i>	Lubrificação da mucosa	Mucinas (MG1 e MG2) e água
	Autolimpeza dos dentes	Glicoproteínas
	Cicatrização tecidual	Fator de Crescimento Epidérmico
<i>Alimentação</i>	Formação do bolo alimentar	Mucinas (MG1 e MG2) e água
	Fala e deglutição	
	Acuidade do paladar	Gustina, Zn^{2+} , água
	Digestão	α -amilase, proteases, lipases, DNase, RNase
<i>Tamponamento</i>	Manutenção do Ph	Anidrase carbônica, HPO_4^{-4} , $H_2PO_4^{-4}$, HCO_3^{-3}
<i>Integridade dos dentes</i>	Inibição da desmineralização	Na^+ , F^-
	Remineralização	Ca^{2+} , PO_4^{-3} , K^+
	Formação da película adquirida	Proteína Rica em Prolina (PRP1, PRP2, PRP3 e PRP4)
<i>Efeito antimicrobiano</i>	Anticorpos	IgA, IgE, IgG e IgM
	Ação antibacteriana	Lisozima, lactoferrina, mieloperoxidase, histamina, cistatinas, defensinas.
	Ação antifúngica	
	Ação antiviral	

Fonte: Adaptado de Gao *et al.* (2016).

Essa grande diversidade, tem despertado interesse nesse fluido, buscando-se compreender até que ponto as variações quanti-qualitativas da saliva influenciam no desenvolvimento e progressão de enfermidades orais e/ou sistêmicas durante o tratamento do câncer (PROCTOR, 2016).

2.5.2 Síntese salivar

A saliva é secretada de maneira contínua. Diariamente, cerca de 1,5 litros são produzidos por indivíduos adultos saudáveis. Desse total, uma secreção basal ou de repouso, que varia em torno de 500 a 800 μL , deve permanecer na boca, atuando nas reações fisiológicas locais (GUO; SHI, 2013).

As glândulas salivares, anatomicamente, são divididas em menores, que são aquelas de volume reduzido e dispersas em todo epitélio oral, e as maiores situadas fora das paredes da cavidade oral, sendo constituídas pelas parótidas, submandibulares e sublinguais. Essas glândulas maiores são responsáveis por cerca de 90% da produção diária de saliva, assim como são as mais atingidas em episódios de redução do fluxo salivar (PROCTOR, 2016; WANG *et al.*, 2016).

Fisiologicamente, as células acinares do parênquima glandular são as responsáveis pela produção primária da saliva. Trata-se de uma solução eletrolítica e de osmolaridade semelhante ao plasma sanguíneo. A partir da regulação do sistema neurovegetativo, seja ele de caráter simpático (transitório) ou parassimpático (persistente), dar-se o estímulo para a secreção salivar (O'MULLANE; DAWES, 2012).

Essa solução inicial se modificada, à medida que percorre os ductos da glândula. O transporte iônico ocorre a partir da geração de um gradiente que impulsiona o fluxo de água e eletrólitos através das membranas e, sinergicamente, é controlado por vias antagônicas (HONG *et al.*, 2014; MORALES *et al.*, 2007).

Por meio de uma diferença de potencial eletrolítico, a saliva é modificada chegando à mucosa oral a partir dos orifícios de abertura das glândulas. Nessa

etapa, mistura-se aos componentes orais, onde adquire sua composição e volume final, passando a ser então denominada de saliva total (O'MULLANE; DAWES, 2012).

2.5.3 Sialometria

O exame do fluxo salivar vem ganhando destaque nas últimas décadas. Primeiramente, por ser realizado de maneira rápida, sem dor e com uso de poucos instrumentos (MORALES *et al.*, 2007). Além do mais, apresenta menores riscos de contaminação cruzada, quando comparado a outros fluidos e, também, permite a realização de inúmeras análises com menores custos operacionais (FALCÃO *et al.*, 2013).

Clinicamente, considera-se a sialometria como medida prioritária para avaliação dos quadros de hipossalivação. Quando essa condição encontra-se presente, pode estar relacionada à administração de fármacos, a períodos prolongados de desidratação ou mesmo à disfunção das glândulas salivares (VARONI *et al.*, 2016).

Contudo, alerta-se que o fluxo salivar é bastante variável no decorrer do dia, devido ao ritmo circadiano da salivação. Do mesmo modo, situações e/ou processos podem induzir a uma estimulação das glândulas salivares. Portanto, deve-se obter esse fluido de forma padronizada para minimizar as influências sobre a salivação (DAWES, 1972).

Falcão *et al.* (2013) analisaram os métodos descritos na literatura para realização do exame salivar e classificaram os processos de acordo com a presença ou ausência de estimulação. Para obtenção de saliva sem estímulo os métodos de drenagem passiva (escorre pelo lábio) e ativa (cuspindo) foram considerados os mais confiáveis. Já na presença de estimulação, o método mecânico, por meio da mastigação da parafina, apresentou menores limitações.

Como citado anteriormente, a saliva pode ser obtida de forma estimulada e não-estimulada, e ainda quanto a sua origem como total ou glandular. Essa categorização é importante, pois a depender da origem e do

método utilizado para coleta desse fluido, o volume e a composição podem apresentar-se bastante distintos de um tipo para outro, dificultando assim as comparações entre os estudos que não tenham rigor metodológico quanto a esse aspecto (PUPO *et al.*, 2002).

O tratamento oncológico predispõe à redução do fluxo salivar (BERGMANN, 1991; JENSEN, BEIER; PEDERSEN, 2016; NEMETH *et al.*, 2014). Diante desse fato, preconiza-se a realização de sialometrias previamente e após a instituição do regime antineoplásico, buscando acompanhar as variações quanti e qualitativas da saliva durante o tratamento (PUPO *et al.*, 2002).

Esse monitoramento é necessário para que condutas preventivas ou paliativas sejam realizadas, visando assim menores complicações durante o tratamento do câncer e um manejo mais específico para esse perfil de paciente (JENSEN *et al.*, 2010).

2.5.4 Fluxo salivar

A cinética de secreção salivar ocorre de forma instável e dinâmica, podendo variar em mais de 50% durante o dia (GUGGENHEIMER; MOORE, 2003). Além das funções fisiológicas inerentes desse fluido, o próprio fluxo salivar é responsável pela remoção parcial de bactérias e das partículas alimentares que poderiam servir de substrato para patógenos intraorais. Assim, consequentemente, reduz o risco de agravamento das condições orais (FOGLIO-BONDA; PATTARINO; FOGLIO-BONDA, 2014).

O Fluxo Salivar Não Estimulado (FSNE) tem sido considerado o mais importante quando busca-se avaliar os quadros de xerostomia e hipossalivação. A saliva obtida por estimulação é interesse quando se estuda a capacidade tampão (NAUNTOFTE; TENOVUO; LAGERLÖF, 2003). Nessa perspectiva, estudos que tenham verificado as taxas de fluxo salivar total, sem estimulação, são escassos na literatura, especialmente entre crianças de pouca idade (BRETZ *et al.*, 2001).

No entanto, a secreção salivar sem estimulação modifica-se ao longo do crescimento, variando de 0,22-0,82 mL/min. nas crianças a 0,33-1,42 mL/min. em indivíduos adultos saudáveis. Atribui-se essa modificação as mudanças no parênquima glandular, ocorrendo o desenvolvimento inicial durante a infância. No entanto, no envelhecimento, há atrofia dessa porção secretora, o que explica as maiores reduções em idosos (PROCTOR, 2016; WU *et al.*, 2008).

Wu *et al.* (2008) analisaram o FSNE de 44 crianças saudáveis do Taiwan e categorizaram os achados de acordo com as faixas etárias. Para crianças de 3 a 5 anos o FSNE foi de 1,09 ($\pm 0,52$), naquelas de 6 a 11 anos situou-se em 1,69 ($\pm 0,63$) e nos indivíduos de 12 a 14 anos foi de 1,25 ($\pm 0,54$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significante entre os grupos etários.

Bretz *et al.* (2001) realizaram um estudo com 447 crianças latino-americanas de sete países, incluindo o Brasil. Buscou-se analisar os possíveis aspectos demográficos que influenciam diretamente sobre o fluxo salivar. As variações climáticas foram associadas as menores taxas, sendo observado que as crianças residentes em países mais quente possuíam fluxo mais reduzido.

As demais variáveis testadas, como sexo, grupo racial, idade, peso, altura, período da dentição (decídua/mista), condição sistêmica, uso de medicação anterior não contribuíram consistentemente para a variabilidade.

Atualmente, já existem evidências científicas consolidadas na literatura que confirmam o papel da saliva na patogênese de doenças orais (GUO; SHI, 2013). Todavia, no cenário oncológico, o que se sabe é que a terapia antineoplásica induz a episódios de psialoquese (redução do fluxo salivar) (NEMETH *et al.*, 2014). Porém as influências dessa redução frente às comorbidades da terapia do câncer ainda são controversas.

A mucosite oral e a hipossalivação são os efeitos colaterais na cavidade oral mais comuns da administração de quimioterápicos (NAGATANI *et al.*, 2017). Apesar disso, poucas investigações foram desenvolvidas na perspectiva de compreender a possível relação de causa e efeito desses agravos, assim

como, dos riscos de infecções microbianas frente à ocorrência desses fenômenos quando isolados ou em associação (DI LIBERTO *et al.*, 2007).

Um estudo realizado por McCarthy *et al.* (1998) propôs verificar os fatores de risco para ocorrência de mucosite quimioinduzida em crianças canadenses. A análise de regressão logística múltipla indicou que a xerostomia (OR = 10,0) ou nível basal de neutrófilos abaixo de 4000 células/mm³ (OR = 3,9) foram preditores significativos da MO.

Para Pimenta-Amaral *et al.* (2012) a hipossalivação induzida pela quimioterapia foi a principal complicação dos indivíduos avaliados, assim como também a MO. Em contrapartida, o aumento no fluxo salivar realizado por estimulação reduziu as chances de os pacientes apresentarem graus mais severos da lesão, consequentemente, aumentando a qualidade e a sobrevida dos pacientes.

2.5.5 pH salivar

Dentre as inúmeras propriedades da saliva, a sua capacidade de estabilizar ácidos, a partir dos sistemas-tampões, é essencial para manutenção do pH oral. As variações desse pH salivar estão relacionadas a processos de desmineralização dentária, agravamento da cárie e da doença periodontal, assim como facilitam as infecções microbianas nas mucosas orais (MORALES *et al.*, 2007).

Um estudo clássico, do tipo caso-controle, acompanhou ao longo dos anos crianças e adolescentes em terapia antineoplásica. Evidenciou-se que o pH da saliva desses pacientes oncológicos era menor durante o tratamento ao serem comparados com seus respectivos controles (PAJARI *et al.*, 1989).

A partir de então, novos estudos foram desenvolvidos, como o de Hegde *et al.* (2011) e Nemeth *et al.* (2014), que também demonstraram uma maior acidificação da cavidade oral, principalmente quando se institui a quimioterapia em crianças. Esses achados são preocupantes, uma vez que essas variações da normalidade se tornam mais um fator predisponente para contaminações e infecções orais.

Buscando um parâmetro de referência, algumas outras pesquisas foram realizadas com intuito de determinar o padrão de normalidade. Constata-se que, em condições fisiológicas, o pH da saliva não-estimulada deve ficar em torno de 6,7. A redução do pH é uma forte evidência também da redução da capacidade tamponante deste fluido (O'MULLANE; DAWES, 2012; HEGDE *et al.*, 2011; WU *et al.*, 2008).

2.5.6 Viscosidade da saliva

Do ponto de vista quantitativo, a viscosidade salivar ou exame do fio de saliva, vêm sendo empregado como um parâmetro clínico de diagnóstico de alteração da saliva. Em condições de normalidade, esse fluido encontra-se líquido e aquoso, o que facilita o processo fisiológico de lubrificação e umidificação da orofaringe (FOGLIO-BONDA; PATTARINO; FOGLIO-BONDA, 2014).

Diante de condições específicas, a saliva adquire consistência pegajosa, tornando-se viscosa e de difícil escoamento. Clinicamente, caracteriza-se por apresentar espuma e/ou bolhas, que se formam, principalmente, na região de assoalho lingual (ASIKAINEN *et al.*, 2012).

O aumento da viscosidade dar-se por dois motivos. Inicialmente, devido à diminuição do volume salivar, que pode ser influenciado por distintos fatores (VARONI *et al.*, 2016). Somado a esse aspecto, a saliva é constituída de glicoproteínas, com propriedades viscoelásticas, tornando-a, assim, responsável pela formação de uma barreira protetora na mucosa oral, dando a consistência de gel à saliva e a diferenciando de outras soluções biológicas (ASIKAINEN *et al.*, 2012).

Quando o volume de saliva diminui, aumenta-se a concentração de glicoproteínas, principalmente a mucina, produzida em maior quantidade pelas parótidas e submandibulares. Diante desse fato, a saliva torna-se mais concentrada em mucina, aumentando a aderência da mesma sobre o dorso da língua, facilitando a adesão de células epiteliais descamadas da mucosa bucal e microrganismos (FOGLIO-BONDA; PATTARINO; FOGLIO-BONDA, 2014).

A saliva mais viscosa torna-se um fator de risco para progressão do processo de desmineralização e surgimento de lesões de cárie dentária, uma vez que facilita a adesão do biofilme oral ao dente e dificulta a eliminação fisiológica por meio do fluxo salivar (ANIMIREDDY *et al.*, 2014).

Em âmbito oncológico, não existem estudos na literatura que tenham testado a hipótese de agravamento dos quadros agudos da mucosite oral pelo aumento da viscosidade salivar, bem como das demais influências orais dessa alteração salivar. Asikainen *et al.* (2012) apresentam essa hipótese como um futuro promissor na terapêutica da síndrome do ardor bucal e das mucosites.

2.6 Microbiota oral

A cavidade oral representa o ecossistema mais complexo de todo o corpo humano, colonizada por uma rica microbiota de bactérias, fungos, vírus, micoplasmas e até protozoários, ficando à frente em número de microrganismos do trato gastrointestinal, cavidade nasal e pele (JORGE, 2012).

Os microrganismos comensais habitam de forma harmoniosa os mais variados sítios, incluindo dentes, bochechas, língua, sulco gengival, palatos duro e mole e tonsilas. Esse aspecto, constitui uma peculiaridade dessa parte do corpo, por ser a única a possuir habitats distintos com microbiotas diversificadas convivendo em simbiose (JORGE, 2012).

Dentre os microrganismos orais, as bactérias são as identificadas em maior quantidade. Estima-se que mais de 620 espécies colonizem a boca, acreditando-se em um número ainda maior, visto que muitas espécies não haviam sido identificadas pelos métodos de cultivo tradicionais, só sendo possível sua categorização, atualmente, pelo emprego de técnicas genéticas (STRINGER; LOGAN, 2015).

As principais bactérias orais são os estreptococos, lactobacilos, estafilococos e vários anaeróbios. Esses microrganismos podem ser encontrados tanto na saliva, como aderidas aos dentes. A colonização sobre os elementos dentários se configura como um mecanismo de defesa, uma vez que a saliva é deglutida constantemente, sendo curto o período de

permanência na boca, inviabilizando a multiplicação celular bacteriana (JORGE, 2012).

Estreptococos é o nome genérico de um conjunto de bactérias em forma de cocos, gram-positivas com características similares de virulência. São as espécies comensais mais prevalentes na cavidade oral e estão relacionadas com a patogênese da cárie dentária, da doença periodontal e das infecções endodônticas (GUO; SHI, 2013).

Diante de tal participação em enfermidades orais, é interessante conhecer as influências desses microrganismos sobre a progressão também das mucosites orais. Nessa direção, Schutt *et al.* (2014) comprovaram que altos níveis microbianos orais intensificam a MO levando a quadros mais dificilmente tratados.

2.6.1- Microbiota x Quimioterapia

A composição da microbiota oral é diferente entre os indivíduos, sendo extremamente estável em condições de normalidade. Sugere-se, portanto, que a saúde oral é influenciada por uma situação ecológica estável, e esta estabilidade pode ser atrapalhada em episódios de desequilíbrio microbiano (LAHEIJ; DE SOET, 2014).

As mudanças na simbiose entre microrganismos orais decorrentes dos efeitos locais e tardios dos quimioterápicos predispõe à ocorrência e ao aumento da severidade das comorbidades orais agudas e crônicas. Esse fato, ocorre por esses fármacos induzirem a produção de fatores de virulência de bactérias comensais em patógenos oportunistas, aumentando a colonização e os períodos de imunocomprometimento do hospedeiro (O'SULLIVAN *et al.*, 1993).

Inúmeros estudos têm evidenciado que a instituição do regime quimioterápico altera significativamente a microbiota oral, ocasionando um aumento na quantidade de patógenos após a indução do tratamento (MAJDA-STANISLAWSKA; KRZEMINSKI, 1998; NAPEÑAS *et al.*, 2010; OLSZEWSKA; MIELNIK-BŁASZCZAK, 2016).

Ademais, além do aumento da carga microbiana, uma mudança no perfil bacteriano é evidenciada. O biofilme torna-se mais complexo em pacientes submetidos à terapia antineoplásica, mesmo após o término do tratamento (NAPEÑAS *et al.*, 2010).

Pajari *et al.* (1989) avaliaram crianças curadas do câncer e em terapia. Não se observou diferenças nas contagens microbianas dos sobreviventes com seus controles. Porém, os níveis de *Lactobacillus spp.* e *S. mutans*, na saliva de crianças de 5 anos, com terapia oncológica em andamento, foram significativamente maior do que nos controles.

O acompanhamento das alterações microbiológicas da cavidade oral de pacientes em terapia anticancerígena é uma medida estratégica. Esse processo pode prevenir complicações sistêmicas, bem como, direcionar o tratamento de agravos orais a partir do conhecimento microbiológico (SCHUTT *et al.*, 2014).

Alguns autores acreditam que as mudanças microbiológicas orais identificadas em inúmeros estudos na área da oncologia estejam relacionadas ao tratamento e não seriam inerentes à patologia (O'SULLIVAN *et al.*, 1993).

Um estudo se propôs verificar o potencial antibacteriano de alguns fármacos quimioterápicos comumente utilizados no tratamento da leucemia (daunorrubicina, vincristina, metotrexato e asparaginase). Os medicamentos foram testados frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* e *Escherichia coli* obtidas *in vivo* de crianças em tratamento. Constatou-se que *S. aureus* e *S. mutans* foram sensíveis exclusivamente, à daunorrubicina (4 pg/mL) e a *E. coli* a doses maiores do mesmo agente (400 pg/mL) (O'SULLIVAN *et al.*, 1993).

Um outro estudo, com pacientes leucêmicos, também observou uma diminuição significativa no número de *S. mutans* após a administração do metotrexato quando comparado com o período anterior ao início do tratamento e as outras fases da terapia na qual esse fármaco não foi administrado (O'SULLIVAN *et al.*, 1993).

Vanlancker *et al.* (2016) analisaram a susceptibilidade de bactérias orais a diferentes concentrações de 5- Fluorouracilo, um agente quimioterápico muito utilizado na terapia oncológica e que muitas vezes encontra-se associado ao surgimento da mucosite oral. Constatou-se que cepas de *Streptococcus salivarius*, *S. mitis*, *S. oralis*, e *Lactobacillus salivarius* são altamente resistentes a todas as concentrações testadas. Em contraste, *Lactobacillus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus pyogenes*, *Fusobacterium nucleatum* e *Neisseria mucosa* mostraram uma redução significativa no crescimento e viabilidade a partir de concentrações muito baixas.

Esses estudos confirmam que as bactérias orais não são igualmente susceptíveis à toxicidade dos quimioterápicos. Sendo assim, a perda da homeostase entre hospedeiro e microbiota, aliada a baixa da imunidade, resulta na proliferação excessiva de linhagens resistentes e de fungos, principalmente a *Candida albicans* (XU *et al.*, 2016).

Nesse sentido, a candidíase é uma preocupação frequente entre os pacientes sob quimioterapia e radioterapia, com prevalência variando de 50% a 70% (KURNATOWSKI; MOQBIL; KACZMARCZYK, 2014; PAPPAS *et al.*, 2009).

Napeñas *et al.* (2010) realizaram uma revisão sistemática buscando compreender o papel das alterações da flora oral na gênese das alterações da cavidade oral. Foram analisados 13 ensaios clínicos não havendo consenso entre eles. Estudos mais detalhados são necessários para entender a relação entre quimioterapia, alterações na natureza e magnitude da microflora oral e a presença da MO.

Com esta perspectiva, estudos de diferentes naturezas foram realizados em algumas regiões do mundo para verificar associações entre variáveis salivares e microbiológicas de interesse e a ocorrência de complicações orais, entre elas a mucosite oral, em crianças e adolescentes oncológicos. A síntese dessas pesquisas é descrita no Quadro 5.

Quadro 5. Levantamento bibliográfico dos artigos publicados sobre microbiologia em pacientes pediátricos oncológicos.

Autores (ano)	Local	Amostra		Patologia		Designer do estudo	Coleta de saliva	Microbiologia		Variáveis testadas	Análise estatística	Conclusões
		<i>n</i>	Faixa etária	Tipo de câncer	Terapia			Cepas	Mensuração			
Pajari et al. (1986)	Finlândia	18	2-14 anos	Todos	QT e RT* *Exceto pacientes irradiados em cabeça e pescoço	Transversal	Não- estimulada	<i>Lactobacillus</i> <i>spp.</i> <i>S. mutans</i>	Dentocult-LB Dentocult-SM (Orion Diagnostica, Espoo, Finlândia)	Bactérias orais X Tratamento	Teste t Teste Qui- quadrado	Os níveis de <i>Lactobacillus spp.</i> e <i>S. mutans</i> foram significativamente maiores nas crianças com terapia oncológica em andamento do que nos controles.
Dens et al. (1995)	Bruxelas	52	2-17 Anos	Todos	QT	Transversal	Estimulada	<i>Lactobacillus</i> <i>spp.</i> <i>S. mutans</i>	Dentocult-LB Dentocult-SM (Orion Diagnostica, Espoo, Finlândia)	Bactérias orais x Cárie dentária (DMFT) x Índice de placa visível (IPV) x IgA e IgG	Teste de correlação	A concentração salivar de IgA parece ter influência sobre a experiência de cárie. Não houve correlação entre imunoglobulinas e quantidade de placa e microbiologia.

Majda-Stanislawski, Z. e Krzeminski (1998)	Polônia	48	4-15 anos	LLA	QT	Trasnversal	Não-estimulada	Gram-negativas <i>Streptococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>S. faecalis</i> <i>S. mutans</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp.	UFC/mL	Neutrófilos x Bactérias orais	Teste de correlação	A carga bacteriana é maior em pacientes oncológicos, sem diferença significativa entre os sexos. As bactérias por ml de saliva foram inversamente correlacionadas com o número de neutrófilos, tanto no grupo caso como controle.
Avsar et al. (2007)	Turquia	96	2-14 anos	Todos	QT	Transversal	Estimulada	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>S. mutans</i>	UFC/mL	Bactérias orais x Fluxo salivar x Capacidade Tampão x Cárie dentária (DMFT) x Índice de placa visível (IPV)	Teste de Correlação	Os fatores salivares e a cárie dentária não foram correlacionados nesse estudo, indicando que não há mudança significativa nos fatores estudados a longo prazo após o término da QT.
Ou-Yang et al. (2010)	Taiwan	46	3-12 anos	LLA	QT	Transversal	Estimulada	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>S. mutans</i>	UFC/mL	Cárie Dentária (OMS) x Tampão salivar x Bactérias orais	Teste de Wilcoxon	Contagens de <i>S. mutans</i> salivares em todas as crianças foram significativamente menores do que os indivíduos saudáveis. Contagens de <i>Lactobacillus</i> spp foram semelhantes em ambos os grupos.

Mendonça et al. (2015)	Brasil	71	0-23 anos	LLA	QT	Longitudinal	Não-estimulada	Bactérias orais totais <i>C. albicans</i> spp. <i>HSV</i>	UFC/mL PCR	Plaquetas X Leucócitos x Neutrófilos x Hemoglobina x Mucosite (NCI-CTC) X Microrganismos	Teste de Fishert	No 14º dia, a presença de HSV, contagem de plaquetas e <i>Candida</i> spp. estão associados com aumento da severidade da MOG. No 56º dia, foi associada com contagem de neutrófilos, presença de HSV e presença prévia de HSV (no 14º DIA).
Olszewska e Błaszczyk (2016)	Polônia	52	3-17,5 anos	Todos	QT	Longitudinal	Estimulada	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>S. mutans</i>	UFC/mL	Neutropenia X <i>Lactobacillus</i> spp. x <i>S. mutans</i>	Teste Qui-quadrado ANOVA de Friedman Teste de correlação	Aumento na quantidade de <i>S. mutans</i> e <i>Lactobacillus</i> spp., após o início da QT, com maior quantidade no T2 (14-21 dias). Houve correlação entre a diminuição do número de neutrófilos e o aumento de <i>S. mutans</i> , e correlação inversa com <i>Lactobacillus</i> spp.

Volpato et al. (2016)	Brasil	27	2-18 Anos	Todos	QT	Transversal	Não- estimulada	<i>Lactobacillus</i> <i>spp.</i> <i>S. mutans</i>	Dentocult-LB Dentocult-SM (Orion Diagnostics, Espoo, Finlândia)	<i>Lactobacillus</i> <i>spp.</i> X <i>S. mutans</i> X Cárie dentária (DMFT)	Teste exato de Fischer Teste Kruskal- Wallis	Foram encontradas baixas taxas de <i>S.</i> <i>mutans</i> e <i>lactobacillus spp.</i> na saliva das crianças. A taxa de <i>Lactobacillus spp.</i> foi significativamente associada a escores do índice de cárie. A prevalência de cárie foi diretamente associada com a faixa etária.
--------------------------	--------	----	--------------	-------	----	-------------	--------------------	---	---	---	--	---

3 Objetivos

3.1 Geral

Testar a hipótese de que as alterações microbiológicas e salivares estão relacionadas à ocorrência de mucosite oral grave em crianças e adolescentes submetidos à quimioterapia.

3.2 Específicos

- Determinar, de forma longitudinal, o grau de mucosite oral apresentado pelos pacientes durante o tratamento quimioterápico;
- Identificar, ao longo do tratamento, quais dos 8 itens que compõem o OAG (*Oral Assessment Guide*) colaboram para o aumento do índice de mucosite oral nos pacientes;
- Identificar, de forma longitudinal, o grau de colonização por estreptococos totais e estreptococos do grupo mutans nos pacientes durante o tratamento quimioterápico;
- Identificar se há associação entre a colonização por estreptococos totais e estreptococos do grupo mutans e a ocorrência de mucosite oral durante o tratamento quimioterápico;
- Determinar, de forma longitudinal, o fluxo, pH e viscosidade salivar dos pacientes durante o tratamento quimioterápico;
- Determinar se há associação do fluxo, pH e viscosidade salivar na ocorrência de mucosite oral durante a utilização de protocolos quimioterápicos;
- Identificar, de forma longitudinal, os regimes quimioterápicos mais frequentemente administrados durante o tratamento e sua relação com a mucosite oral;
- Determinar se há associação entre a classe de quimioterápicos e as variações do fluxo, viscosidade, estreptococos totais e estreptococos do grupo mutans.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de campo e laboratorial, do tipo longitudinal e prospectivo, por acompanhar os pacientes ao longo do tratamento, e observacional, uma vez que apenas observou-se a condição sem intervir. Adotou-se uma abordagem indutiva, procedimento comparativo-estatístico, a cada período de acompanhamento, e técnica de documentação direta intensiva por meio de avaliações orais e ensaios laboratoriais, assim como extensiva e documental, por meio do preenchimento de formulários e coleta de dados dos prontuários médicos (LAKATOS; MARCONI, 2010).

4.2 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba sob o CAAE de número - 45800415.7.0000.5188, em 20 de agosto de 2015. (ANEXO A).

Ademais, teve pleno consentimento da instituição onde foi realizado a coleta de dados (ANEXO B). Nesse estudo foram levados em consideração todos os aspectos éticos e legais, segundo Resolução 466/2012, que diz respeito a pesquisas envolvendo seres humanos.

4.3 Cenário do estudo

A primeira etapa desse estudo consistiu de uma pesquisa de campo realizada no setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano, localizado no município de João Pessoa, Paraíba.

Essa instituição possui mais de 50 anos de existência, sendo considerado um centro de referência no estado para prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer. Mensalmente, em torno de 7 mil atendimentos, entre consultas, exames e cirurgias, são realizados, oferecendo tratamento a cerca de 3,3 mil pacientes (PARAÍBA, 2016).

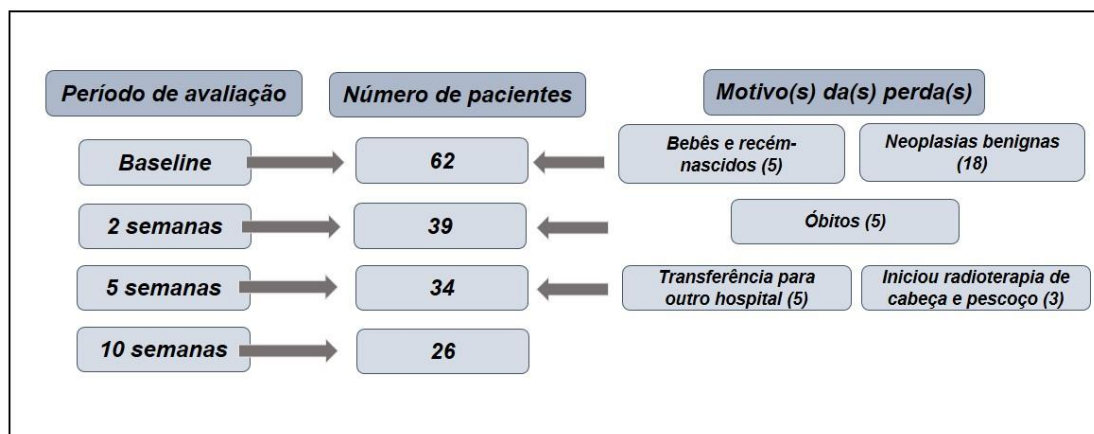
Em um segundo momento, os ensaios microbiológicos e salivares foram realizados no Laboratório de Microbiologia Oral, localizado no Núcleo de Medicina Tropical (NUMETROP) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

4.4 Universo e Amostra

O universo do estudo foi composto por todos os pacientes pediátricos que deram entrada no referido hospital, via Sistema Único de Saúde (SUS), para diagnóstico e tratamento do câncer, no período de fevereiro de 2016 a abril de 2017 (n=62).

A amostragem não probabilística foi adotada, seguindo os critérios de inclusão e exclusão citados adiante, resultando em uma amostra por conveniência de 26 pacientes. As perdas ao longo dos segmentos de avaliação, bem como suas respectivas causas estão descritas na Figura 3.

Figura 3. Quantificação de pacientes incluídos no estudo nos distintos períodos de avaliação e com suas respectivas perdas.



Fonte: Dados do próprio estudo.

4.4.1 Critérios de Inclusão

Foram adotados como critérios de inclusão para seleção dos sujeitos da pesquisa:

- Idade entre 0 e 19 anos;
- Possuir diagnóstico de neoplasia maligna;
- Estar em atendimento no Hospital Napoleão Laureano;
- Apresentar somente quimioterapia como tratamento nos primeiros meses;
- Não ter iniciado o regime quimioterápico.

4.4.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão adotados no presente estudo foram:

- Pacientes com tratamento reiniciado para uma neoplasia recidivante;

- Pacientes com estado de saúde comprometido ou isolados, cuja condição impossibilitaria realização dos procedimentos estipulados para coleta das informações de interesse;
- Pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço;
- Pacientes menores de 12 anos que não tiveram o consentimento do responsável ou aqueles entre 12 e 18 anos que não consentiram em participar do estudo;
- Bebês ou recém-nascidos nas quais a coleta salivar não foi possível de ser realizada.

As crianças e adolescentes incluídos nesse estudo foram convidadas a participar mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido-TCLE, quando maiores de 18 anos ou dos seus responsáveis legais para crianças menores de idade. Além disso, os pacientes com 12 anos ou mais assinaram também o Termo de Assentimento dessa pesquisa após explicação prévia dos procedimentos.

4.5 Coleta dos dados

A coleta de dados foi realizada em períodos específicos do tratamento, sendo cada paciente avaliado por 70 dias (10 semanas) após a primeira quimioterapia administrada.

A escolha deste período de avaliação se baseou no fato de um tempo médio de 2 meses e meio ser suficiente para identificar alterações na mucosa oral decorrentes da quimioterapia instituída e por ser o período de maiores efeitos colaterais (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010; CHENG, K. K. F.; CHANG; YUEN, 2004; CHENG, KARIS KIN FONG *et al.*, 2011).

4.5.1 Períodos de avaliação

Cada paciente foi acompanhado, longitudinalmente, realizando-se quatro coletas em períodos distintos do tratamento, sendo nesses momentos executados os procedimentos, conforme descrito no Quadro 6.

Quadro 6. Delimitação dos períodos de coleta dos pacientes pediátricos oncológicos incorporados ao presente estudo.

Períodos de Coleta		
	<i>Período de realização</i>	<i>Procedimentos realizados</i>
Baseline	No momento do diagnóstico ou antes do início da quimioterapia	Condição da mucosa oral (OAG), 1ª coleta salivar e coleta de dados dos prontuários.
2ª coleta	Duas semanas após o início do tratamento (15 dias)	Condição da mucosa oral (OAG), 2ª Coleta salivar e coleta de dados dos prontuários.
3ª coleta	Cinco semanas após o início do tratamento (35 dias)	Condição da mucosa oral (OAG), 3ª coleta salivar, coleta de dados dos prontuários.
4ª coleta	Dez semanas após o início do tratamento (70 dias)	Condição da mucosa oral (OAG), 4ª coleta salivar, coleta de dados dos prontuários.

Fonte: Dados do próprio estudo.

4.5.3 Avaliação da mucosa oral

As avaliações da presença de mucosite oral foram realizadas no consultório odontológico do setor de pediatria do hospital Napoleão Laureano, na sala onde os pacientes eram submetidos à quimioterapia ou nos leitos em que se encontravam internados.

Para tanto, utilizou-se o Guia de Avaliação Oral Modificado (OAG) buscando verificar a condição da mucosa oral de cada paciente. Os exames eram realizados com uso de:

- Espelhos bucais planos nº 5;
- Jaleco ou bata branca, óculos de proteção, luvas, máscara e gorro descartáveis;
- Lanternas ou refletores (nos casos de avaliação em leitos de internação).

Anteriormente à realização desse exame, uma calibração prévia dos examinadores foi realizada, com objetivo de capacitar e treinar para a correta mensuração dos graus de MO.

4.5.3.1 Calibração

A calibração *in lux* foi adotada nesse estudo, sendo realizada por meio de imagens projetadas. Inicialmente, uma cirurgião dentista doutora na área de interesse (*Gold Standard*), realizou uma explanação teórica sobre o OAG Modificado. Em seguida, um total de 25 imagens, sequencialmente, foram projetadas em multimídia. Essas figuras variaram desde condições de normalidade até quadros mais severos de mucosite oral (Grau 3).

Ao término, as respostas foram recolhidas e foi calculada a concordância inter-examinador pelo teste Kappa (LANDIS; KOCH, 1977). O índice kappa (κ) foi acima do valor recomendado ($\kappa > 0,65$) para todos os pesquisadores, como mostra o Quadro 7.

Quadro 7. Valor kappa, inter-examinadores, do exame da mucosa bucal.

Examinadores	01	02	03	04	05	06	07	08
Índice kappa (k)	0,873	0,812	0,807	0,805	0,752	0,735	0,727	0,710

Fonte: Dados do próprio estudo.

4.6 Testes salivares

4.6.1 Fluxo Salivar

A coleta de saliva foi efetuada de forma não estimulada, sendo expelida ativamente em um recipiente coletor esterilizado. Realizou-se este procedimento sempre no período matutino, das 08:00–11:00 horas, por questões operacionais do presente estudo, assim como, para minimizar vieses de aferição devido à influência do ritmo circadiano na produção e composição salivar (DAWES, 1972).

Para os pacientes em atendimento médico, as coletas ocorreram no consultório odontológico do setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano. Para iniciar, o paciente era posicionado na cadeira de atendimento odontológico, ficando todo o tempo sentado, com as pernas sobre o encosto inferior, em posição inicial do equipo. O encosto superior era ajustado em 90° grau com o solo, sem acionamento do refletor e nas condições mais silenciosas possíveis.

Já para pacientes internos, as coletas foram realizadas nos próprios leitos hospitalares, sobre as camas ajustadas em posição ereta, com auxílio dos

responsáveis e travesseiros, seguindo assim as mesmas condições posturais anteriormente elencadas, adaptadas à situação do interno.

Antes de iniciar os pacientes e/ou responsáveis eram questionados sobre o tempo decorrido desde a última escovação e da alimentação, buscando que a coleta fosse realizada após, no mínimo, uma hora da última refeição ou higienização.

No ato da coleta, os pacientes eram orientados a não se comunicar, não deglutir a saliva, não realizar movimentos com a língua e membros superiores e inferiores, assim como abaixar a cabeça (em torno de 45°) e fixar o olhar em ponto específico, acumulando a saliva no assoalho lingual e cuspiendo logo em seguida, sendo acompanhado pelos pesquisadores durante todo o processo.

A coleta foi realizada por pesquisadores previamente treinados e com uso de luvas estéreis. O tempo de salivação estipulado foi de dois minutos, marcados em cronômetro digital. Foram excluídas as amostras na qual o paciente tenha desobedecido quaisquer dos itens metodológicos padronizados anteriormente, refazendo assim todo o procedimento 30 minutos após a primeira coleta (BRETZ *et al.*, 2001).

O fluxo salivar não estimulado (FSNE) foi mensurado em mL de saliva produzido a cada um minuto (mL/min.) por meio do cálculo abaixo:

$$\text{FSNE} = \text{Volume salivar} / \text{tempo de coleta}$$

Ao término do procedimento, o material era armazenado sob refrigeração em recipiente térmico com temperatura controlada por termômetro digital (+/-10°C) e transportado imediatamente para o laboratório para execução dos demais testes. Buscou-se, assim, manter a viabilidade celular e impedir o crescimento e reprodução microbiana (Figura 4).

Figura 4. Recipiente para controle da temperatura (a), armazenamento e transporte (b) das amostras salivares.



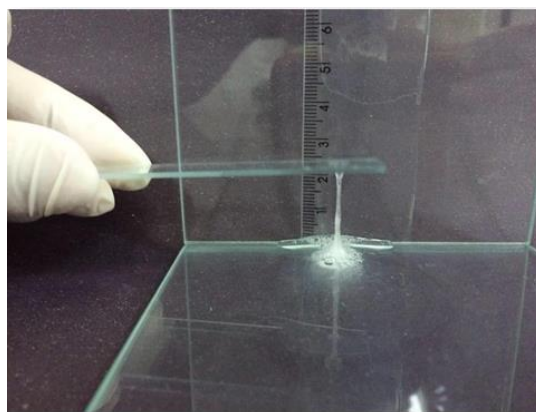
Fonte: Arquivos do grupo de pesquisa.

4.6.2 Viscosidade salivar

Após a determinação do FSNE, alíquotas de 100 μ L de saliva eram depositadas em um dispositivo de vidro milimetrado, idealizado para medição do fio salivar dessa pesquisa. O dispositivo era constituído de duas placas de vidro incolor medindo 20x30x5cm, unidas por cola de acrílico em uma de suas vertentes.

A realização desse teste ocorreu segundo metodologia proposta por Falcão (2005) utilizando uma lâmina de vidro para microscopia (15x40mm). Aplicou-se um movimento superior de tração vertical sobre a saliva para determinação do comprimento do fio formado em milímetros (mm) até seu rompimento. Essa avaliação foi realizada em triplicata, por pesquisadores treinados, sendo feito o cálculo da média de cada amostra (Figura 5).

Figura 5. Método para obtenção do fio salivar.



Fonte: Arquivos do grupo de pesquisa

4.6.3 pH da saliva

No laboratório, aliquotas de 50 μ L de saliva foram ajustadas em volume com água destilada e deionizada e, posteriormente, submetidas à leitura por meio de um pHmetro digital (Votcraft®, Berlim, Alemanha) previamente calibrado com soluções padrões de pH 4 e 7 (**Figura 6**).

Figura 6. Phmetro digital.



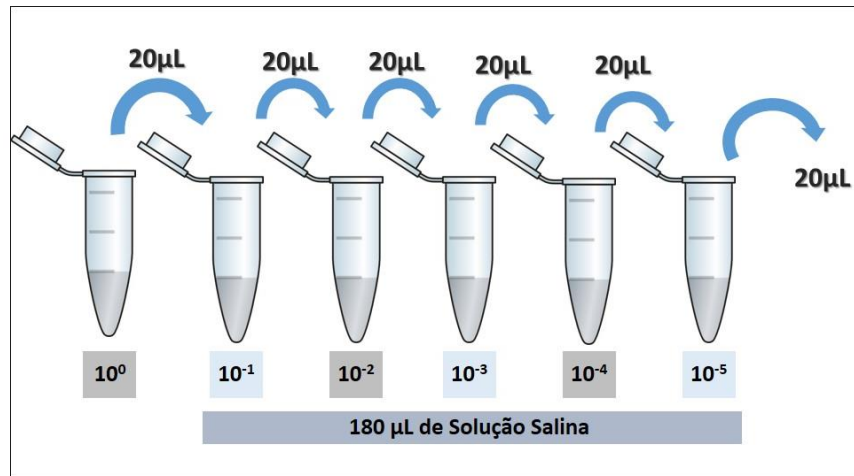
Fonte: Arquivos do grupo de pesquisa.

4.6.4 Microbiologia salivar

4.6.4.1 Diluição da saliva

Alíquotas de 20 μ L de saliva foram inseridas em 180 μ L de solução estéril de NaCl (0,9%) e, em seguida, homogenizadas em agitador de soluções (Phoenix®, São Paulo, Brasil). Posteriormente, realizou-se a diluição seriada da amostra, resultando em soluções nas concentrações: 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10.000, 1:10.0000 (**Figura 7**).

Figura 7. Esquema da diluição seriada das amostras de saliva.



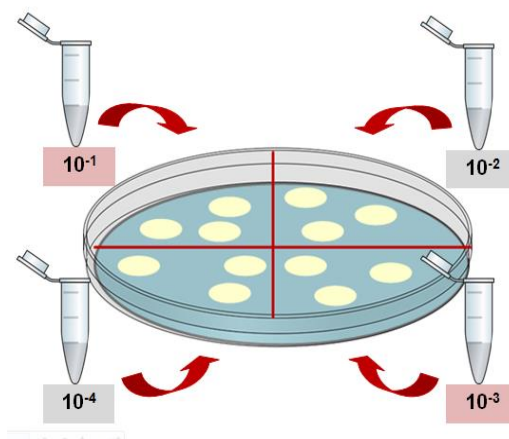
Fonte: Costa, RC. 2017.

Para avaliação de *Streptococcus* totais (UFC/mL) da cavidade oral, utilizou-se o meio de cultura Ágar Mitis Salivarius (Difco[®], São Paulo, Brasil). Além desse meio, para quantificação de *Streptococcus* do Grupo *mutans* (UFC/mL), realizou-se a suplementação com 20% de sacarose, 1% de telurito de potássio e 0,2 UI de bacitracina, esterelizada por filtro de 22 microporos (Kasvi[®], Curitiba, Brasil) (GOLD; JORDAN; VAN HOUTE, 1973).

4.6.4.2 Semeadura

Adotou-se, para quantificação da viabilidade celular, a técnica da gota, proposta por Miles, Misra e Irwin (1938). Três alíquotas de 10 µL foram gotejadas, em cada setor das placas de petri, que foram divididas a partir da diluição salivar (Figura 8).

Figura 8. Esquema da distribuição de placas de acordo com as diluições.



Fonte: Costa, RC. 2017.

Após a semeadura, as placas foram armazenadas em jaras de anaerobiose e incubadas em estufa bacteriológica, em microaerofilia, por 48 horas. Como controle negativo, foram semeadas alíquotas (100 µL) de solução de NaCl a 0,9% esterilizada, em triplicata, nos meios de cultura anteriormente descritos.

4.6.4.3 Ensaios complementares

Para confirmação do crescimento de bactérias do gênero estreptococos, procedeu-se, após o período de incubação, com a realização do teste de catalase e da coloração de gram.

A catalase é uma enzima que decompõe o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, gerando a formação de bolhas. A ausência desse fenômeno indica a presença de bactérias do gênero estreptococos, uma vez que são microrganismos catalase negativos (JORGE, 2012).

Com auxílio de alça bacteriológica, selecionou-se colônias que foram submetidas ao peróxido de oxigênio (H₂O₂) à 3%, sendo o teste interpretado da seguinte maneira:

- **Catalase positivo:** formação de bolhas de gás (amostra descartada);
- **Catalase negativo:** ausência de bolas de gás (amostra submetida à coloração de Gram).

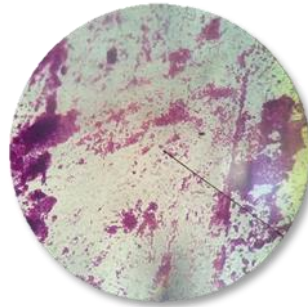
As amostras negativas para o teste anterior foram então submetidas à coloração de Gram, por meio da fixação do material biológico em lâmina de microscopia, seguido da exposição sequencial ao cristal de violeta, lugol e fucsina, adotando as etapas operacionais consagradas na literatura (JORGE, 2012).

Em seguida, foram observadas em microscópio óptico binocular (NIKON®, Tóquio, Japão), na qual foi possível identificar:

- **Bactérias gram-positivas:** coloração arroxeadá/lilás (confirmação da amostra);
- **Bactérias gram-negativas:** rosa/vermelho (amostra descartada).

Os estreptococos são bactérias identificadas como gram-positivos, diante da presença da camada superficial de peptidoglicanos (JORGE, 2012). Um exemplar de uma amostra do presente estudo, após confirmação de linhagem bacteriana, pode ser visualizado na Figura 9.

Figura 9. Visão microscópica de uma amostra submetida a coloração de Gram.



Fonte: Arquivos do grupo de pesquisa.

4.6.4.4 Quantificação dos microrganismos

A contagem de microrganismos por mililitro de solução salina (UFC/mL) foi realizada por um único pesquisador, previamente treinado, de forma que o número de colônias por amostra deveria estar entre 30 e 300 para obtenção de resultados mais precisos e com maior confiabilidade. Para tanto, utilizou-se a seguinte fórmula:

$$\text{UFC/mL} = (\text{número de colônias} \times 10^n / q) \times 10$$

Na qual n equivale ao valor absoluto da diluição (1,2,3,4 ou 5) e q equivale à quantidade em mL, pipetada na placa ($q=0,010$; 10 μL para cada diluição).

3.7- Análise dos dados

Os dados foram tabulados em Excel (versão 2013), sendo a análise estatística realizada pelo software SPSS 20.0 (licença 1989.2011). As variáveis numéricas foram avaliadas inicialmente quanto a sua normalidade e homocedasticidade ($\alpha=0,05$). A associação entre os componentes do OAG e a presença de mucosite oral ausente/leve e grave foi determinada pelo teste Qui-Quadrado, dentro de cada período de avaliação ($\alpha=0,05$).

O mesmo teste foi utilizado para testar a associação entre a presença de mucosite oral e sua severidade com regimes quimioterápicos instituídos e os parâmetros de fluxo e viscosidade salivares, além da presença de EGMS.

Ressalta-se que as associações foram realizadas dentro de cada tempo de avaliação, considerando como ponto de corte para dicotomização das variáveis dependentes a média obtida no *baseline*. Da mesma forma, testou-se a associação entre as classes de quimioterápicos administrados e a severidade da mucosite oral.

O teste de Spearman foi utilizado para estabelecer correlações entre presença de MOG, tempo de acompanhamento, contagem de ST e EGM, viscosidade, fluxo e pH. As diferenças entre as variáveis numéricas fluxo, viscosidade e pH salivar, bem como contagem de ST e EGM, foram determinadas a partir do teste de Wilcoxon.

Para esta análise, compararam-se as medianas das variáveis em cada período de avaliação, considerando a amostra como não pareada, devido às perdas ocorridas durante o seguimento. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5% para o erro tipo I.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da Amostra

Na Tabela 1 são visualizadas características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas das crianças a adolescentes com câncer que foram selecionados para o estudo.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínico-epidemiológicas dos pacientes pediátricos oncológicos, ao *baseline*, em um hospital de referência na Paraíba. João Pessoa/PB, 2017.

	Masculino		Feminino			TOTAL
Sexo	11(42,3%)		15 (57,7%)			26 (100,0%)
Idade	1ª Infância (0-7 anos)	2ª Infância (8-11 anos)	Adolescência (12-18 anos)			26 (100,0%)
	7(26,9%)	4(15,4%)	15(57,7%)			
Cor de pele*	Branca	Negra	Parda	Indígena	Amarela	26 (100,0%)
	11(42,3%)	1 (3,8%)	14(53,8%)	0(0%)	0(0%)	
Cidade de domicílio	João Pessoa e região metropolitana		Interior do estado (PB)		Outro estado	26 (100,0%)
	12 (46,2%)		13 (50,0%)		1(3,8%)	
Distância ao Centro de Referência	0-100 Km		100-300 km		Mais de 300 km	26 (100,0%)
	14(53,8%)		5(19,2%)		7(26,9%)	
Neoplasia	Hematológica 21(80,8%)		Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	11 (42,3%)		26 (100,0%)
			Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	4 (15,4%)		
			Linfoma Não-Hodgkin (LNH)	4 (15,4%)		
			Linfoma de Hodgkin (LH)	2 (7,7%)		
	Sólida 5 (19,2%)		Osteossarcoma	4 (15,4%)		
			Tumor de Willms	1 (3,8%)		
Tratamento	Quimioterapia		Quimioterapia + Cirurgia			26 (100,0%)
	23(88,5%)		3(11,5%)			

* Variável auto referida pelos pacientes

Dos pacientes incluídos nesse trabalho, o sexo feminino (n=15; 57,7%) foi o mais acometido. Contudo, a maioria dos estudos apontam que o sexo masculino é o mais atingido pelo câncer infantil (CHENG, 2009; HUNG *et al.*, 2014; KUNG *et al.*, 2015; LINS *et al.*, 2016; SCARPELLI *et al.*, 2008; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Quanto à idade, investigou-se portadores de câncer com 0 a 19 anos, por ser essa faixa etária assistida pela oncologia pediátrica. A média de idade foi de 11,1 ($\pm 4,8$) anos, corroborando com Cheng (2011). Para as crianças de 5 (n=3; 11,5%) e para os adolescentes de 13 (n=4; 15,4%) e 14 (n=4; 15,4%) anos, essas foram as idades mais frequentes. Em geral, os adolescentes foram os mais atingidos (n= 15; 57,7%), divergindo assim de outros estudos de base populacional (CAMARGO *et al.*, 2010; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017).

Essas diferenças acerca do sexo e da idade podem ser atribuídas à localização do estudo. O estado da Paraíba apresenta maior frequência de mulheres em sua população (51,6%) em relação aos homens (48,4%). Além disso, a faixa etária de 15 a 19 anos é a mais frequente para ambos os sexos (BRASIL, 2010). Essas peculiaridades, também foram constatadas em outros estudos realizados em cenário paraibano (CARNEIRO *et al.*, 2017; NUNES *et al.*, 2016).

A cor de pele parda predominou frente às demais, concentrando mais da metade dos pacientes (n=14; 53,8%), seguida pela cor de pele branca (n=11; 42,3%) e negra (n=1; 3,8%). Não foram auto declarados indígenas e orientais (amarelos). Essa distribuição converge com a auto declaração étnica dos paraibanos no último censo demográfico (BRASIL, 2010).

Metade dos pacientes reside em cidades do interior do estado (n=13; 50,0%). Um estudo anterior, realizado no mesmo hospital de referência, evidenciou que essa locomoção é feita, principalmente, por ônibus e transportes fornecidos por políticos (CARNEIRO *et al.*, 2015).

Mais da metade dos pacientes não realizaram grandes deslocamentos até o hospital (n=14; 53,8%), porém um percentual expressivo viajou mais de 300 quilômetros (km) em busca do tratamento (n=7; 26,9%). Grabois, Oliveira e Carvalho (2013) realizaram um mapeamento no Brasil, constatando que a distância média percorrida por portadores de câncer é de 343 km. As crianças e adolescentes

paraibanas, em grande maioria, estão abaixo da média nacional de deslocamento, talvez por a Paraíba possuir uma extensão territorial menor que outros estados.

Apesar disso, esses aspectos são nós críticos para o tratamento do câncer, dificultando o acesso e comprometendo o diagnóstico precoce. A ausência de serviço especializado no município ou próximo a ele, as dificuldades de referenciamento e superlotação dos centros de tratamento, os custos para locomoção e as mudanças bruscas na rotina dos responsáveis, culminam em maior tempo para indução da terapia, comprometendo assim a cura e a sobrevivência (PUI *et al.*, 2011).

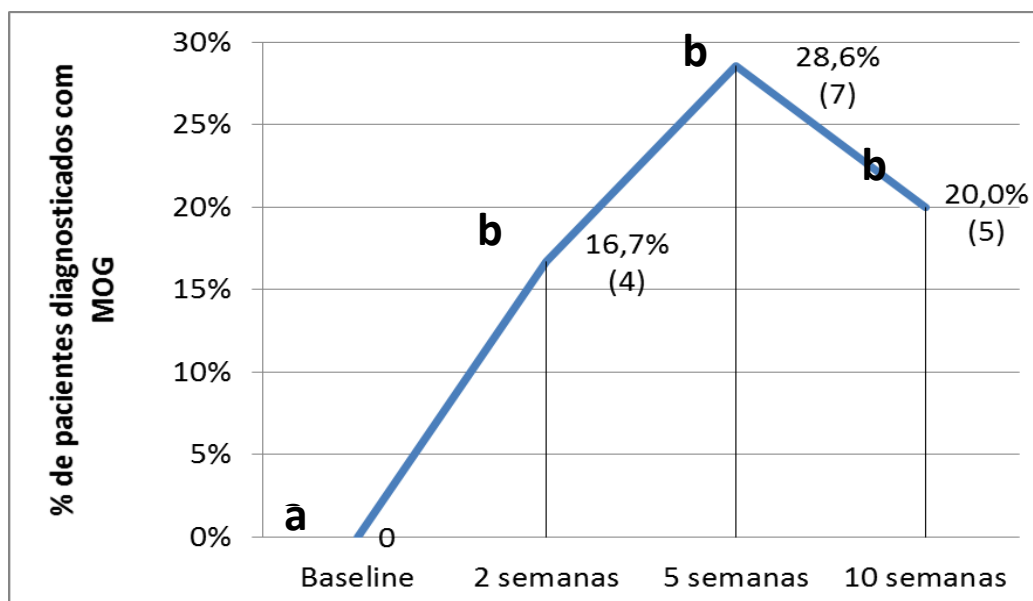
Em relação ao diagnóstico, os tumores hematológicos foram os mais identificados (n=21; 80,8%). Dentre as neoplasias pediátricas, a leucemia linfoblástica aguda (LLA) teve a maior prevalência (n=11; 42,3%). Outros estudos também têm mostrado maior acometimento de crianças e adolescentes por doenças de base hematológicas, quando comparadas aos tumores sólidos, sendo a LLA o principal câncer da infância (CHENG *et al.*, 2011; JAVED *et al.*, 2012; KUNG *et al.*, 2015; MENDONÇA *et al.*, 2015).

Como um dos critérios de inclusão nesse estudo, os pacientes pediátricos deveriam ter como regime de tratamento a quimioterapia sistêmica. Diante disso, na maioria foi instituída essa terapia de forma isolada (n=23; 88,5%) e, em menor frequência, associada a procedimentos cirúrgicos (n=3; 11,5%).

5.2 Mucosite Oral

Na Figura 10 verifica-se o gráfico com a distribuição da ocorrência de MOG antes e durante a 2ª, 5ª e 10ª semana de tratamento quimioterápico.

Figura 10. Distribuição gráfica do percentual de pacientes diagnosticados com MOG em cada tempo de acompanhamento.



*Letras distintas indicam diferença estatística (Teste Wilcoxon; $p < 0,05$).

Ao *baseline*, os pacientes pediátricos não apresentavam mucosite oral. Esse aspecto reafirma o rigor metodológico empregado na seleção da amostra desse estudo, sendo excluídos os indivíduos com alterações de mucosa de quaisquer espécie. Diferenças estatisticamente significantes são constatadas quando comparada a condição da mucosa antes e após a instituição da quimioterapia, em qualquer um dos períodos avaliados ($p < 0,05$).

A mucosite oral grave (MOG) esteve presente na 2ª ($n=4$; 16,7%), 5ª ($n=7$; 28,6%) e 10ª ($n=5$; 20,0%) semanas de tratamento. Observa-se uma tendência crescente de MOG na 5ª semana, contudo, esse aumento não se mostra significativo entre os períodos avaliados após o início da quimioterapia ($p > 0,05$).

A incidência de MOG variou de 16,7% à 28,6%. Esses resultados mostram-se próximos ao encontrado em pacientes pediátricos oncológicos na China, com ocorrência de 17,0% (KUNG *et al.*, 2015) e 18,0% (IP *et al.*, 2014), na Índia, com 23,0% (ANIRUDHAN *et al.*, 2008), em Portugal, com 21,9% (MARTINEZ *et al.*, 2014) e no Brasil, com 17,8% (VELTEN; ZANDONADE; MIOTTO, 2017).

No entanto, outros autores observaram um percentual maior, a exemplo de 35,5% (NASCIMENTO *et al.*, 2013); 38,7% (PONCE-TORRES *et al.*, 2010); 40,0% (FARIA *et al.*, 2014) e 46,0% (FIGLIOLIA *et al.*, 2008). Essas diferenças podem estar

relacionadas ao tamanho amostral dos estudos e, principalmente, à mensuração desse agravo. Inúmeros índices e categorizações de resultados são encontrados na literatura, dificultando, assim, comparações e, conseqüentemente, conclusões adequadas.

Nesse trabalho, a variável dependente mucosite oral foi dicotomizada nas categorias nominais: sem mucosite oral ou leve (escores 1 e 2 – OAG) e com mucosite oral grave (escore 3 – OAG). A MOG foi indicada quando algum dos itens do OAG foi identificado com valor “3”. Nesse estágio a lesão apresenta sintomatologia dolorosa mais intensa e compromete as funções fisiológicas em maiores proporções, justificando assim, uma atenção maior nesses casos (GIBSON *et al.*, 2006).

Esta categorização poderia explicar as frequências menores de MOG observadas no presente estudo quando comparadas àquelas registradas por Nascimento *et al.* (2013); Ponce-Torres *et al.* (2010); Faria *et al.* (2014) e Figliolia *et al.* (2008). Além disso, a escala utilizada em outros estudos como o de Anirudhan *et al.* (2008), por exemplo, identificaram 37,0% de casos de mucosite leve e, em contrapartida, o percentual de manifestações graves foi de apenas 10,0%, segundo o índice da OMS.

Além disso, a maioria dos estudos são transversais e retrospectivos, não especificando a fase da terapia em que a MOG ocorreu. Na literatura, acompanhamentos de 7 dias (IP *et al.*, 2014; FARIA *et al.*, 2014); 14 dias (CHENG *et al.*, 2011); 30 dias (KUNG *et al.*, 2015) e até 56 dias (MENDONÇA *et al.*, 2015) são encontrados, estando esses períodos de seguimento contemplados nesse trabalho.

Ressalta-se que não há estudos na literatura, realizados com crianças e adolescentes oncológicas, com seguimento de 10 semanas (70 dias) ou mais de tratamento. Portanto, esse trabalho apresenta ineditismo nesse aspecto, por propor-se a avaliar os pacientes pediátricos por um período maior de tempo. Esse aumento prospectivo justifica-se buscando incluir na investigação a fase final da terapia ou uma margem de extensão para os protocolos que porventura tiveram que ser interrompidos por algum motivo, inclusive pela ocorrência da MOG.

As Tabelas 2, 3 e 4 demonstram os 8 itens que compõe o OAG e sua associação com o desfecho MOG, na 2ª, 5ª e 10ª semana de terapia, respectivamente.

Na 2ª semana, dos 4 casos de MOG, 50,0% das lesões foram ulcerações localizadas na mucosa jugal/palato; 25,0% no vermelhão dos lábios e 25,0% na gengiva. Na 5ª semana, 7 casos foram identificados, 25,0% em estágio ulcerativo na mucosa jugal/palato, 25,0% em mucosa labial, 25,0% em vermelhão dos lábios e 25,0% com língua rachada. Na 10ª semana, com úlceras 70,0% na mucosa jugal/palato, 10,0% no vermelhão dos lábios, 10,0% na língua e 10,0% na mucosa labial.

Tabela 2. Associação entre os componentes do OAG e a mucosite oral, na 2ª semana de acompanhamento. João Pessoa/PB, 2017.

Critérios de avaliação OAG		Mucosite Oral		Total	p
		Ausente/Leve	Grave		
Voz	Normal	83,3% (20)	16,7% (4)	100,0% (24)	Não calculado*
Engolir	Normal	83,3% (20)	16,7% (4)	100,0% (24)	Não calculado*
Vermelhão dos Lábios	Macio/Dolorido/Úmido	78,6% (11)	21,4% (3)	100,0% (14)	0,03
	Seco/Rachado	100,0% (9)	0,0% (0)	100,0% (9)	
	Ulcerado/ Sangrante	0,0% (0)	100,0%(1)	100,0% (1)	
Língua	Rósea/Úmida	82,6%(19)	17,4%(4)	100,0% (23)	1,00**
	Com ou Sem papilas Aparência brilhante Com ou Sem vermelhidão	100,0% (1)	0,0% (0)	100,0% (1)	
Saliva	Aguada	77,8%(14)	22,2% (4)	100,0% (18)	0,539**
	Espessa / Viscosa	100,0% (6)	0,0% (0)	100,0% (6)	
Mucosa Jugal/ Palato	Rósea/Úmida	90,5% (19)	9,5% (2)	100,0% (21)	0,004
	Avermelhada / Esbranquiçada sem ulceração	100,0% (1)	0,0% (0)	100,0% (1)	
	Ulceração com ou sem sangramento	0,0% (0)	100,0%(2)	100,0% (2)	
Mucosa Labial	Rósea/Úmida	82,6% (19)	17,4% (4)	100,0% (23)	1,00
	Avermelhada/ Esbranquiçada sem ulceração	100,00% (1)	0,0% (0)	100,00% (1)	

Gengiva	Rósea/Pontilhada/Firme	86,4% (19)	13,6% (3)	100,0% (22)	0,069
	Edemaciada Com ou Sem vermelhidão	100,0% (1)	0,0% (0)	100,0% (1)	
	Sangramento espontâneo ou sangramento à compressão	0,0% (0)	100,0% (1)	100,0% (1)	

* valor de p não calculado devido às frequências observadas;

** Teste exato de Fisher, devido a frequências observadas inferiores a 5.

Tabela 3. Associação entre os componentes do OAG e a mucosite oral, na 5ª semana de acompanhamento. João Pessoa/PB, 2017.

Critérios de avaliação OAG		Mucosite Oral		Total	p
		Ausente/Leve	Grave		
Voz	Normal	71,4% (15)	28,6% (6)	100,0% (21)	Não calculado*
Engolir	Normal	71,4% (15)	28,6% (6)	100,0% (21)	Não calculado*
Vermelhão dos Lábios	Macio/Dolorido/Úmido	92,3% (12)	7,7% (1)	100,0% (13)	0,005
	Seco/Rachado	60,0% (3)	40,0% (2)	100,0% (5)	
	Ulcerado/ Sangrante	0,0% (0)	100,0% (3)	100,0% (3)	
Língua	Rósea/Úmida	78,9% (15)	21,1% (4)	100,0% (19)	0,071**
	Empolada / Rachada	0,0% (0)	100,0% (2)	100,0% (1)	
Saliva	Aguada	76,5% (13)	23,5% (4)	100,0% (17)	0,253
	Espessa / Viscosa	66,7% (2)	33,3% (1)	100,0% (3)	
	Ausente	0,0% (0)	100,0% (1)	100,0% (1)	
Mucosa Jugal/ Palato	Rósea/Úmida	88,2% (15)	11,8% (2)	100,0% (17)	0,002
	Avermelhada / Esbranquiçada sem ulceração	0,0% (0)	100,0% (2)	100,0% (2)	
	Ulceração com ou sem sangramento	0,0% (0)	100,0% (2)	100,0% (2)	
Mucosa Labial	Rósea/Úmida	82,4% (14)	17,6% (3)	100,0% (17)	0,040
	Avermelhada/ Esbranquiçada sem ulceração	50,0% (1)	50,0% (1)	100,00% (2)	
	Ulceração com ou sem sangramento	0,0% (0)	100,0% (2)	100,0% (2)	
Gengiva	Rósea/Pontilhada/Firme	71,4% (15)	28,6% (6)	100,0% (21)	Não calculado*

* valor de p não calculado devido às frequências observadas;

** Teste exato de Fisher, devido a frequências observadas inferiores a 5.

Tabela 4. Associação entre os componentes do OAG e a mucosite oral, na 10ª semana de acompanhamento. João Pessoa/PB, 2017.

Critérios de avaliação OAG		Mucosite Oral		Total	P
		Ausente/leve	Grave		
Voz	Normal	80,0% (16)	20,0% (4)	100,0% (20)	Não calculado*
Engolir	Normal	80,0% (16)	20,0% (4)	100,0% (20)	Não calculado*
Vermelhão dos Lábios	Macio/Dolorido/Úmido	82,4% (14)	17,6% (3)	100,0% (17)	0,509**
	Seco/Rachado	66,7% (2)	33,3% (1)	100,0% (3)	
Língua	Rósea/Úmida	84,2% (16)	15,8% (3)	100,0% (19)	0,200**
	Empolada / Rachada	0,0% (0)	100,0% (1)	100,0% (1)	
Saliva	Aguada	83,3% (15)	16,7% (3)	100,0% (18)	0,368**
	Espessa / Viscosa	50,0% (1)	50,0% (1)	100,0% (2)	
Mucosa Jugal/ Palato	Rósea/Úmida	100,0% (16)	0,0% (0)	100,0% (16)	0,000**
	Ulceração com ou sem sangramento	0,0% (0)	100,0% (4)	100,0% (4)	
Mucosa Labial	Rósea/Úmida	84,2% (16)	15,8% (3)	100,0% (19)	0,200**
	Avermelhada/ Esbranquiçada sem ulceração	0,0% (0)	100,0% (1)	100,0% (1)	
Gengiva	Rósea/Pontilhada/Firme	84,2% (16)	15,8% (3)	100,0% (19)	0,200**
	Edemaciada Com ou Sem vermelhidão	0,0% (0)	100,0% (1)	100,0% (1)	

* valor de p não calculado devido às frequências observadas;

** Teste exato de Fisher, devido a frequências observadas inferiores a 5.

Quanto ao estágio das lesões, na 2ª semana, as condições ulcerativas do vermelhão dos lábios ($p=0,03$) e da mucosa jugal/palato ($p=0,004$) foram as categorias dos sítios associados à MOG. Na 5ª semana, o vermelhão dos lábios ($p=0,005$), mucosa jugal/palato ($p=0,002$) e mucosa labial ($p=0,040$). Na 10ª

semana, novamente o sítio mais frequentemente associado à MOG foi a mucosa jugal/palato ($p=0,000$).

Esses achados estão de acordo com os resultados encontrados por (MENDONÇA *et al.*, 2015), que foi um dos poucos estudos na literatura à discriminar os sítios orais atingidos pela MOG. Para eles, a mucosa jugal, lábios e palatos também foram os mais acometidos. Grande parte dos trabalhos categoriza apenas o agravo como ausente ou presente e sua severidade, no entanto, a localização é importante para o tratamento, pois lesões intra-orais demoram mais para cicatrizar e são mais susceptíveis a infecções.

Ressalta-se que a mucosa jugal e o palato estiveram condicionados aos quadros severos das lesões em todos os períodos de acompanhamento. Portanto, é estratégico destinar maior atenção a essas localidades durante o exame odontológico. Uma das razões para explicar essa maior ocorrência é que a toxicidade dos quimioterápicos difere entre os tecidos orais (CHAVELI-LÓPEZ, 2014; HESPANHOL *et al.*, 2010).

Somado a esse aspecto, outro fator relevante pode estar na dificuldade de identificar alterações iniciais. Por serem locais de visualização mais difícil, quando comparado a outros sítios, o monitoramento tornar-se comprometido, especialmente, em crianças mais resistentes ao exame intra-oral.

Além disso, os pacientes pediátricos, diferentemente dos adultos, tendem a relatar apenas incômodos referentes à dor. Esse fato caracteriza lesões avançadas, de manejo mais complicado, e tempo maior para remissão, sendo necessário um cuidadoso monitoramento pelos responsáveis e profissionais.

A maior ocorrência de MOG foi na 5ª semana de tratamento, concomitantemente, um maior número de sítios orais foram associados aos quadros mais severos (Tabela 3). Nessa condição, problemas podem surgir em consequência desse quadro, como a suspensão da dieta oral, impossibilidade de higienização e, nos piores quadros, interrupção da quimioterapia.

Nessa perspectiva, reafirma-se a necessidade da assistência odontológica durante a terapia antineoplásica, com olhar diferenciado para a 5ª semana de tratamento.

Todavia, segundo as diretrizes contempladas da Portaria nº 2439/2005, que se refere ao protocolo de atenção dos pacientes oncológicos, os profissionais de odontologia, psiquiatria e terapia renal substitutiva são recomendados, mas não

obrigatórios na equipe multiprofissional oncológica (BRASIL, 2005).

Na sua ausência, outros profissionais assumem as responsabilidades dos dentistas. Embora isso ocorra, a atuação desse profissional visando um exame detalhado da cavidade oral é incontestável. Com experiência em sua área de competência, estágios iniciais das lesões são mais facilmente diagnosticados e tratados. Quando isso é possível, o risco de comprometimento sistêmico é reduzido, melhorando a qualidade e a sobrevida desses pacientes.

O exame oral, quando realizado por outros profissionais, poderia ser negligenciado ou até mesmo ser ausente o acompanhamento periódico pela equipe de saúde. Em hospitais públicos e privados localizados no Piauí, constatou-se que 74,7% dos pacientes em regime quimioterápico referiram nunca ter recebido informações sobre higienização oral e manejo da mucosite por parte da equipe de profissionais (ARAÚJO *et al.*, 2015).

No que se refere à atenção ofertada, esse estudo foi realizado mesmo que o protocolo de tratamento da mucosite oral fosse instituído pelo hospital. A terapêutica consiste na utilização de uma solução para bochecho, manipulada na própria instituição, contendo analgésico (morfina-10mg/mL), antifúngico (nistatina-20mL), antialérgico (difenidramina-50mg/mL), anti-inflamatório (dexametasona-2mg/mL), anestésico local (lidocaína-10mL), vitamina B (1mL) e solução fisiológica 0,9%(250mL).

Aliada à solução, a terapia fotodinâmica com laser de baixa potência ($\lambda=670$ nm; Potência= 40 mW; Dose de Energia= $4\text{J}/\text{cm}^2$) também era empregada de forma pontual, pulso contínuo, por 30 segundos, diariamente até a remissão da lesão. Instruções de higiene oral e o acompanhamento diário foram feitos pela equipe de odontologia. Relatos de casos descritos por Ribeiro *et al.* (2015a) e Ribeiro *et al.* (2015b) demonstraram resultados satisfatórios na administração desse protocolo.

Não seria o intuito dessa pesquisa avaliar a progressão de lesões de mucosite oral, impedindo que os possíveis tratamentos fossem instituídos. O objetivo principal está na determinação das variações microbiológicas e salivares e sua relação com a ocorrência de MOG em diferentes períodos. O protocolo de tratamento do hospital pode ter influenciado nas variáveis investigadas nesse estudo. Na literatura, são ausentes estudos que tenham testado a laserterapia frente as variáveis salivares e microbiológicas, em pacientes pediátricos com câncer.

5.3 Agentes quimioterápicos

Na Figura 11 verifica-se o gráfico da distribuição dos quimioterápicos administrados, segundo sua classe, na 2ª, 5ª e 10ª semana de tratamento. Já na Tabela 5 observa-se os regimes quimioterápicos, a classificação dos agentes antineoplásicos integrantes de cada regime e a associação com a mucosite oral durante a terapia.

Salienta-se, que nesse trabalho, investigou-se portadores de câncer de todos os tipos, sendo a quantidade de quimioterápicos, assim como, o tempo de administração diferente para cada um deles. Buscando evitar possíveis vies metodológicos na análise dessas variáveis, optou-se por trabalhar com o regime quimioterápico. Para tanto, os quimioterápicos administrados foram distribuídos quanto à sua classe (antimetabólitos, alquilantes, produtos naturais e miscelânea) em 3 regimes distintos de tratamento (A, B e C), para cada período de acompanhamento (Tabela 5).

Os regimes quimioterápicos variaram desde uma única classe de quimioterápicos até todas as classes. Durante a 2ª, 5ª e 10ª semana, os regimes podem apresentar as mesmas classes de quimioterápicos, entretanto, como cada classe é formada por dezenas de agentes, trata-se de protocolos distintos, com antineoplásicos diferentes. Buscou-se assim entender a relação dos regimes quimioterápicos administrados e a ocorrência da mucosite oral (Tabela 5).

Figura 11. Distribuição gráfica da frequência das classes dos quimioterápicos administrados durante o tratamento.

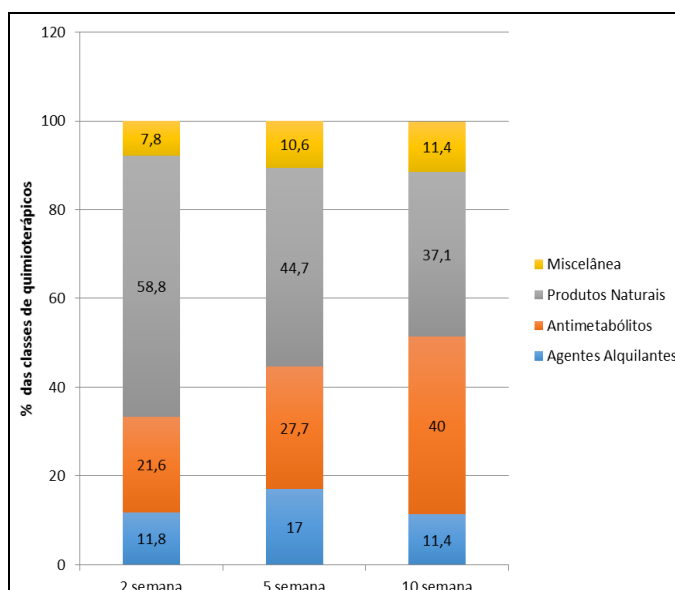


Tabela 5. Classe dos agentes quimioterápicos administrados durante a 2ª, 5ª e 10ª semana de tratamento e sua associação com a mucosite oral. João Pessoa/PB, 2017.

Sequência de agentes administrados Durante o período de avaliação		Mucosite Oral		Total	p	
		Ausente/Leve	Grave			
2ª semana	Regime quimioterápico A	Alquilantes	100,0%(2)	0,0%(0)	100,0% (2)	0,839
		Antimetabólitos	85,7%(6)	14,3%(1)	100,0% (7)	
		Produtos Naturais	84,6%(11)	15,4%(2)	100,0% (13)	
	Regime Quimioterápico B	Alquilantes	100,0%(2)	0,0%(0)	100,0% (2)	0,409
		Antimetabólitos	100,0%(3)	0,0%(0)	100,0% (3)	
		Produtos Naturais	72,7%(8)	27,3%(3)	100,0% (11)	
		Miscelânea	100,0%(4)	0,0%(0)	100,0% (4)	
	Regime Quimioterápico C	Alquilantes	100,0%(1)	0,0%(0)	100,0% (1)	0,449
		Antimetabólitos	100,0%(2)	0,0%(0)	100,0% (2)	
		Produtos Naturais	60,0%(3)	40,0%(2)	100,0% (5)	
5ª semana	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	75,0%(3)	25,0% (1)	100,0% (4)	0,347
		Antimetabólitos	57,1%(4)	42,9% (3)	100,0% (7)	
		Produtos Naturais	88,9%(8)	11,1% (1)	100,0% (9)	
	Regime Quimioterápico B	Alquilantes	0,0%(0)	100,0%(2)	100,0% (2)	0,007**
		Antimetabólitos	80,0%(4)	20,0%(1)	100,0% (5)	
		Produtos Naturais	100,0%(6)	0,0%(0)	100,0% (6)	
		Miscelânea	100,0%(5)	0,0%(0)	0,0% (5)	
	Regime Quimioterápico C	Alquilantes	100,0%(1)	0,0%(0)	100,0% (1)	Não* calculado
		Antimetabólitos	100,0% (1)	0,0%(0)	100,0% (1)	
		Produtos Naturais	100,0% (3)	0,0%(0)	100,0% (3)	
Regime Quimioterápico A	Alquilantes	66,7%(2)	33,3%(1)	100,0% (3)	0,849	
	Antimetabólitos	75,0%(6)	25,0%(2)	100,0% (8)		

10ª semana	Regime Quimioterápico B	Produtos Naturais	83,3%(13)	16,7%(4)	100,0% (17)	0,146
		Antimetabólitos	40,0%(2)	60,0%(3)	100,0% (5)	
		Produtos Naturais	100,0%(4)	0,0%(0)	100,0% (4)	
		Miscelânea	75,0%(3)	25,0%(1)	100,0% (4)	
	Regime Quimioterápico C	Produtos Naturais	66,7%(2)	33,3%(1)	100,0% (3)	Não calculado*

* valor de p não calculado devido às frequências observadas;

**Análise estatística realizada mediante teste Qui-Quadrado ($\alpha=5\%$).

Quanto à classe, os produtos naturais e os antimetabólitos foram os mais frequentemente utilizados em todos os períodos. Os produtos naturais, na 2ª (n=30; 58,8%) e 5ª (n=21; 44,7%) e os antimetabólitos na 10ª (n=14; 40,0%) semana. (Figura 11). Para Cheng *et al.* (2008) o regime quimioterápico mais comum foi uma combinação de alcalóides de plantas e antibióticos antitumorais (n=42, 41,18%).

Uma das principais barreiras do tratamento do câncer continua sendo os efeitos colaterais da terapia. Por esse motivo, atualmente, há uma tendência de incluir medicações do grupo de produtos naturais nos protocolos de tratamento, por existirem evidências de que esses fármacos são menos agressivos, mais seletivos e apresentam resultados terapêuticos satisfatórios (LUO *et al.*, 2014; EID *et al.*, 2015).

Dentro das classes de quimioterápicos visualizados na Figura 11, os agentes daunorrubicina e metotrexato foram os mais frequentemente administrados. Albarran (2012) indicou esses mesmos agentes como fatores de risco para a ocorrência da mucosite oral em crianças.

Segundo Cazé, Bueno e Santos (2010) o metotrexato, vincristine e daunorubicina são os agentes administrados com maior frequência entre as cinco primeiras semanas de tratamento, que compreende os períodos de indução e consolidação da terapia. Nesse estudo, a Daunorrubicina foi o mais administrado na 2ª (n=10; 9,1%) e o Metotrexato na 5ª (n=6; 5,4%) e 10ª (n=8; 7,3%) semana.

Apesar dessas evidências, segundo a Tabela 5, os regimes quimioterápicos instituídos não mostraram-se associados com a MOG durante os períodos de avaliação ($p>0,05$). No entanto, na 5ª semana a administração do regime B, o único

dessa semana com presença de antineoplásicos da classe miscelânea, esteve associado a ausência ou quadros leve da mucosite ($p=0,007$).

Mendonça *et al.* (2015) e Ip *et al.* (2014) realizaram estudos metodologicamente similares à esse em centros de referência em Campinas (Brasil) e Hong Kong (China), respectivamente. Em ambos, observou-se a maior frequência de MOG ao 14^a dia da terapia, divergindo do período de maior ocorrência desse trabalho que foi na 5^a semana, com 35 dias (Figura 10). Esses autores justificaram que, ao 14^o dia de tratamento, ocorre o período de Nadir, caracterizado por uma imunossupressão grave e neutropenia, predispondo a maior ocorrência da MOG.

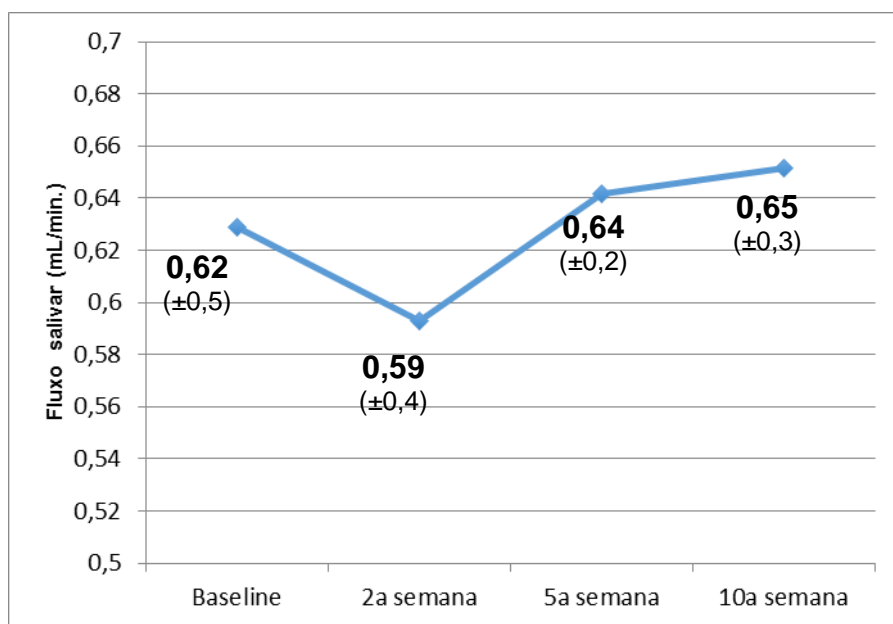
Mesmo passando por essa condição terapêutica, a maior ocorrência na 5^a semana pode ser atribuída a maior frequência do metotrexato nesse momento. Sandoval *et al.* (2003) e Santos *et al.* (2010) verificaram que o metotrexato é um dos agentes mais envolvidos com o surgimento das alterações na mucosa oral. No mais, as interações medicamentosas e a toxicidades dos protocolos devem ser considerado.

5.4 Saliva

5.4.1 Fluxo Salivar

No que concerne ao fluxo salivar, a Figura 12 demonstra o fluxo antes e as variações durante a terapia antineoplásica. Na Tabela 6, a associação dos regimes quimioterápicos com o fluxo de salivar. A variável “fluxo” foi categorizado de acordo com a média do fluxo ao *baseline*, considerado parâmetro fisiológico para a amostra do presente estudo.

Figura 12. Distribuição gráfica da média(desvio-padrão) do fluxo salivar não estimulado (mL/min.) durante os períodos de acompanhamento.



* Não foram encontradas diferenças estatisticamente significante (Teste Wilcoxon; $p > 0,05$).

Tabela 6. Associação entre o fluxo salivar e a administração dos quimioterápicos em cada período de avaliação. João Pessoa/PB, 2017.

Sequência de agentes administrados durante as semanas de avaliação		Fluxo salivar		Total	p	
		Abaixo 0,62	Acima 0,62			
2ª semana	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	50,0%(1)	50,0%(1)	100,0% (2)	0,946
		Antimetabólitos	57,1%(4)	42,9%(3)	100,0% (7)	
		Produtos Naturais	61,5%(8)	38,5%(5)	100,0% (13)	
	Regime Quimioterápico B	Alquilantes	50,0%(1)	50,0%(1)	100,0% (2)	0,829
		Antimetabólitos	66,7%(2)	33,3%(1)	100,0% (3)	
		Produtos Naturais	72,7%(8)	27,3%(3)	100,0% (11)	
		Miscelânea	50,0%(2)	50,0%(2)	100,0% (4)	
	Regime Quimioterápico C	Alquilantes	100,0%(1)	0,0% (0)	100,0% (1)	0,688
		Antimetabólitos	50,0% (1)	50,0%(1)	100,0% (2)	
		Produtos Naturais	60,0% (3)	40,0%(2)	100,0% (5)	
Regime Quimioterápico A	Alquilantes	50,0% (2)	50,0%(2)	100,0% (4)	0,008**	
	Antimetabólitos	0,0% (0)	100,0%(6)	100,0% (6)		

5ª semana	Regime Quimioterápico B	Produtos Naturais	80,0%(8)	20,0%(2)	100,0% (10)	0,443
		Agentes Alquilantes	0,0%(0)	100,0%(1)	100,0% (1)	
		Antimetabólitos	40,0%(2)	60,0%(3)	100,0% (5)	
		Produtos Naturais	71,4%(5)	28,6%(2)	100,0% (7)	
		Miscelânea	40,0%(2)	60,0%(3)	100,0% (5)	
	Regime Quimioterápico C	Agentes Alquilantes	0,0%(0)	100,0%(1)	100,0% (1)	0,329
		Antimetabólitos	100,0%(1)	0,0%(0)	100,0% (1)	
		Produtos Naturais	33,3%(1)	66,7%(2)	100,0% (3)	
10ª semana	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	0,0%(0)	100,0%(3)	100,0% (3)	0,178
		Antimetabólitos	62,5%(5)	37,5%(3)	100,0% (8)	
		Produtos Naturais	50,0%(3)	50,0%(3)	100,0% (6)	
	Regime Quimioterápico B	Antimetabólitos	40,0%(2)	60,0%(3)	100,0% (5)	0,344
		Produtos Naturais	75,0%(3)	25,0%(1)	100,0% (4)	
		Miscelânea	25,0%(1)	75,0%(3)	100,0% (4)	
	Regime Quimioterápico C	Produtos Naturais	33,3%(1)	66,7%(2)	100,0% (3)	Não calculado*

* valor de p não calculado devido às frequências observadas;

**Análise estatística realizada mediante teste Qui-Quadrado ($\alpha=5\%$).

Antes da instituição da quimioterapia, os pacientes apresentaram média de fluxo salivar não estimulado de 0,62 mL/min. Esse valor mostra-se muito abaixo do verificado em Taiwan, em escolares saudáveis. Os autores encontraram valores de 1,69 mL/min. para crianças entre 6 e 11 anos e de 1,25 mL/min. para aquelas de 12 a 14 anos (WU *et al.*, 2008).

Contudo, grande parte dos estudos tem evidenciado resultados mais próximos aos encontrados nessa pesquisa. Iro e Zenk (2014) verificaram fluxo salivar entre 0,3-0,5 mL; Pandey *et al.* (2015) de 0,2-0,3 mL/min.; O'Mullane e Dawes (2012) de 0,3-0,4mL/min e Bretz *et al.* (2001) de 0,2-0,6 mL/min., sendo este último um estudo nacional, constatando fluxo salivar similar das crianças paraibanas com as do Rio de Janeiro (0,61 mL/min.).

Em estudo realizado na Polônia, Karolewska *et al.* (2008) analisaram portadores de leucemia durante e após o tratamento. Os pacientes apresentaram diminuição significativa do fluxo salivar (0,39 mL/min.) durante a quimioterapia e aumento após seu término (0,41 mL/min.). Em todas as etapas, os valores permaneceram inferiores ao grupo controle (0,56 mL/min.), mesmo após a conclusão da terapêutica.

Ao iniciar a terapia oncológica, observa-se uma tendência de redução do fluxo de saliva na 2ª semana (0,59 mL/min.). Posteriormente, um aumento progressivo na 5ª (0,64 mL/min.) e 10ª semana (0,65 mL/min.), embora diferenças estatisticamente significantes não tenham sido encontradas antes e durante o tratamento ($p>0,05$).

O começo do tratamento é considerado a fase mais intensa do ponto de vista psicossocial e terapêutico. A aceitação da doença é difícil e o primeiro ciclo de quimioterapia ocasiona mais estresse e ansiedade pelo desconhecimento dos efeitos colaterais. Além disso, nesse estudo, a maior frequência de quimioterápicos é administrada na 2ª semana (Tabela 5). Esses aspectos, o estresse e ansiedade (SILVA *et al.*, 2016) e os agentes quimioterápicos (HESPANHOL *et al.*, 2010) são associados à redução no fluxo de saliva.

Alerta-se que, apesar dessas tendências, ao avaliar o desvio padrão, a média de fluxo salivar desses períodos mostrou-se próxima ou similar ao fluxo verificado anteriormente ao tratamento, uma vez que o desvio foi de apenas 0,2 à 0,5, para mais ou menos.

Optou-se, nesse trabalho, em razão do tamanho da amostra, por analisar a média das variáveis salivares buscando identificar as diferenças entre cada momento de acompanhamento, assim como, as tendências de períodos mais críticos em relação a outros.

Diante desses resultados, especula-se que, em análises com amostras maiores, diferenças significantes poderiam ser identificadas. O tratamento do câncer é longo e debilitante, não sendo recomendado prestar assistência de forma estática para um processo altamente dinâmico. Novos estudos devem ser pautados na perspectiva de compreender os períodos de maior adversidade, para direcionar, a partir de evidências, a assistência preventiva, terapêutica ou paliativa. O presente estudo foi desenvolvido com esta preocupação e possibilitou identificar momentos durante o tratamento quimioterápico em que os pacientes oncológicos pediátricos se apresentam mais susceptíveis a alterações na cavidade oral.

Quanto à influência dos quimioterápicos sobre o fluxo de saliva, observou-se, na 5ª semana, associação dos agentes do grupo dos antimetabólicos e produtos naturais, respectivamente, com o aumento e redução do fluxo salivar (Tabela 6).

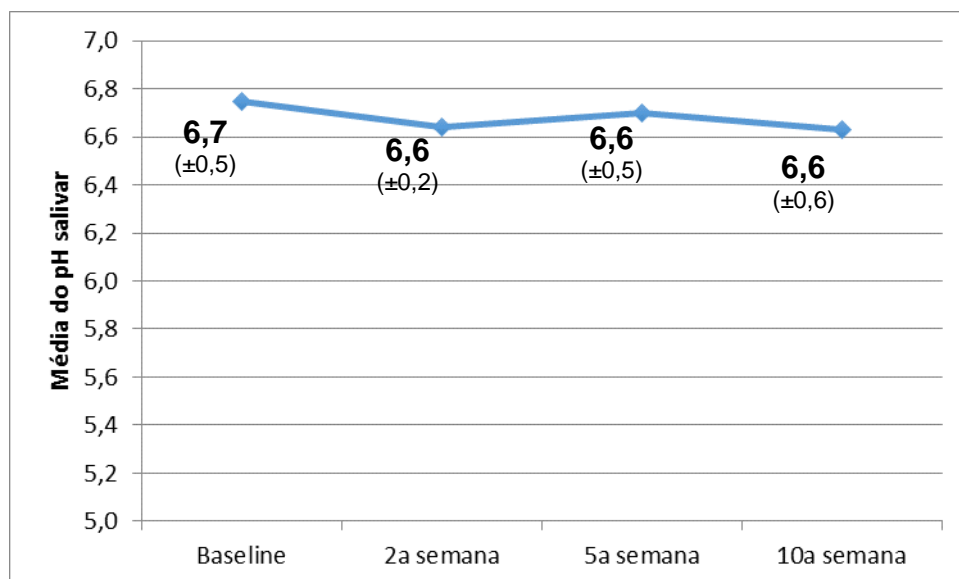
No mais, as comparações de fluxo salivar em pacientes pediátricos são de difícil realização, pois a saliva, no seu conjunto, é muito variável devido ao seu mecanismo de secreção e fatores próprios do indivíduo (WU *et al.*, 2008). Embora a influência de um ritmo circadiano no fluxo de saliva de indivíduos ainda seja uma questão controversa (FALCÃO *et al.*, 2013).

Em se tratando da oncopediatria, estas dificuldades são exacerbadas devido à escassez de estudos e à adoção de metodologias de coleta diferenciadas, comprometendo tais comparações. No presente estudo, as amostras de saliva foram coletadas no período da manhã devido a razões operacionais, sob as mesmas condições para todos os pacientes, buscando não comprometer a validade interna desta pesquisa.

5.4.2 pH da saliva

Na Figura 13 verifica-se o gráfico com a distribuição do pH salivar dos pacientes pediátricos antes e durante a 2^a, 5^a e 10^a semana de tratamento quimioterápico.

Figura 13. Distribuição gráfica da média (desvio-padrão) do pH salivar durante os períodos de acompanhamento.



* Não foram encontradas diferenças estatisticamente significante (Teste Wilcoxon; $p > 0,05$).

A quimioterapia não influenciou o pH da saliva ($p>0,05$). O valor de normalidade da saliva não estimulada é de 6,7 (WU *et al.*, 2008). Os resultados encontrados mantiveram-se próximos desse padrão antes e ao longo do tratamento.

Em contrapartida, outros estudos relatam que tende à diminuir o valor do pH salivar em pacientes pediátricos oncológicos ao institui-se o tratamento (HEGDE *et al.*, 2011; NEMETH *et al.*, 2014). Essa divergência constatada entre esses estudos anteriores e o presente trabalho é um aspecto positivo, uma vez que a possível variação encontrada por esses autores pode ser atribuída às condições orais insatisfatórias e não diretamente relacionadas aos quimioterápicos.

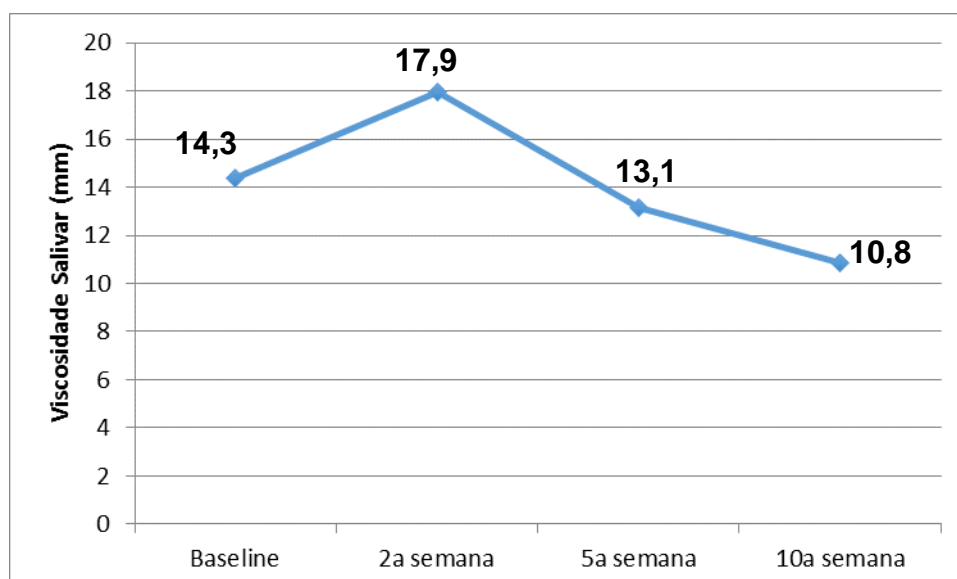
Por exemplo, os episódios de êmese são frequentes durante a terapia oncológica (BARBOSA; RIBEIRO; CALDO-TEIXEIRA, 2010). As secreções gástricas são ácidas e quando permanecem em boca, na ausência de higienização, tendem a acidificar o meio. Essa acidificação causa influência sobre o pH da saliva, aumentando o risco de surgimento de inúmeras comorbidades. Além disso, as condições de estabilidade de tampões salivares também atuam sobre tal condição. Reafirma-se assim a importância de um acompanhamento oral específico, principalmente em crianças com episódios constantes de vômitos.

Diante da ausência de variação expressiva do pH salivar e de tendência de aumento ou redução, antes e durante o tratamento, testes de associações com os agentes quimioterápicos não foram realizados para essa variável.

5.4.3 Viscosidade salivar

Na Figura 14 visualiza-se a distribuição da viscosidade salivar dos pacientes pediátricos antes e durante a 2ª, 5ª e 10ª semana de terapia antineoplásica. Diante das tendências de variações, testou-se associação dos regimes quimioterápicos frente a viscosidade salivar, dicotomizada a partir da média do *baseline* verifica nesse estudo, conforme ilustrado na Tabela 7.

Figura 14. Distribuição gráfica da média da viscosidade salivar (mm) durante os períodos de acompanhamento.



* Não foram encontradas diferenças estatisticamente significante (Teste Wilcoxon; $p > 0,05$).

Tabela 7. Associação entre a viscosidade salivar e administração dos quimioterápicos em cada período de avaliação. João Pessoa/PB, 2017.

Sequência de agentes administrados durante as semanas de avaliação			Viscosidade		Total	p
			Abaixo 14,3	Acima 14,3		
2ª semana	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	100,0%(2)	0,0%(0)	100,0% (2)	0,462
		Antimetabólitos	57,1%(4)	42,9%(3)	100,0% (7)	
		Produtos Naturais	53,8%(7)	46,2%(6)	100,0% (13)	
	Regime Quimioterápico B	Alquilantes	100,0%(2)	0,0%(0)	100,0% (2)	0,484
		Antimetabólitos	33,3%(1)	66,7%(2)	100,0% (3)	
		Produtos Naturais	63,6%(7)	36,4%(4)	100,0% (11)	
		Miscelânea	50,0% (2)	50,0%(2)	100,0% (4)	
	Regime Quimioterápico C	Alquilantes	100,0%(1)	0,0%(0)	100,0% (1)	0,688
		Antimetabólitos	50,0%(1)	50,0%(1)	100,0% (2)	
		Produtos Naturais	60,0%(3)	40,0%(2)	100,0% (5)	
5ª semana	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	75,0%(3)	25,0%(1)	100,0% (4)	0,644
		Antimetabólitos	50,0%(3)	50,0%(3)	100,0% (6)	
		Produtos Naturais	70,0%(7)	30,0%(3)	100,0% (10)	
	Regime Quimioterápico B	Alquilantes	0,0%(0)	100,0%(1)	100,0% (1)	0,379
		Antimetabólitos	80,0%(4)	20,0%(1)	100,0% (5)	
		Produtos Naturais	57,1%(4)	42,9%(3)	100,0% (7)	

10ª semana	Regime Quimioterápico C	Miscelânea	80,0%(4)	20,0%(1)	100,0% (5)	0,082
		Alquilantes	100,0%(1)	0,0%(0)	100,0% (1)	
		Antimetabólitos	0,0%(0)	100,0%(1)	100,0% (1)	
		Produtos Naturais	100,0%(3)	0,0%(0)	100,0% (3)	
	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	100,0%(3)	0,0%(0)	100,0% (3)	0,301
		Antimetabólitos	50,0%(4)	50,0%(4)	100,0% (8)	
		Produtos Naturais	66,7%(4)	33,3%(2)	100,0% (6)	
	Regime quimioterápico B	Antimetabólitos	80,0%(4)	20,0%(1)	100,0% (5)	0,594
		Produtos Naturais	50,0%(2)	50,0%(2)	100,0% (4)	
		Miscelânea	75,0%(3)	25,0%(1)	100,0% (4)	
	Regime Quimioterápico C	Produtos Naturais	100,0%(3)	0,0%(0)	100,0% (3)	Não calculado*

* valor de p não calculado devido as frequências observadas;

**Análise estatística realizada mediante teste Qui-Quadrado ($\alpha=5\%$).

A viscosidade foi outro parâmetro físico da saliva avaliado, não apresentando diferenças significantes ($p>0,05$). A média antes do tratamento era de 14,3 mm. Nota-se uma tendência da saliva se tornar mais viscosa na 2ª semana, com 17,9 mm, reduzindo para 13,1 mm na 5ª semana, sendo mais fluida na 10ª semana, com 10,8 mm de fio salivar formado.

O estudo de Popruzhenko e Boris (2016) é o único na literatura que analisou as alterações da viscosidade salivar durante o tratamento oncológico de pacientes pediátricos. Os autores avaliaram 75 crianças leucêmicas em quimioterapia e seus respectivos controles. Verificaram que a viscosidade média foi de 10,05 mm, com mínimo de 5,3 mm e máximo de 26,0 mm.

No trabalho em questão a coleta de saliva foi feita em um único período do tratamento, avaliando-se apenas pacientes com LLA. Diante disso, apesar do valor médio encontrado na 10ª semana desse estudo ser próximo ao observado pelos autores, comparações não podem ser feitas, uma vez que o período do tratamento não é especificado e os pacientes são portadores exclusivamente de tumores hematológicos.

Novos estudos acerca da viscosidade salivar precisam ser desenvolvidos, a fim de melhorar a compreensão desse aspecto frente à patogênese de doenças orais, assim como, fornecer subsídios para comparações com outras pesquisas.

Esse problema também ocorre para crianças saudáveis, sendo essa variável ainda pouco explorada, caracterizando uma lacuna da literatura.

Na Tabela 7 observa-se a relação entre a viscosidade salivar e os regimes quimioterápicos instituídos. Não houve associação significativa entre essas variáveis durante a 2ª, 5ª e 10ª semanas de tratamento ($p>0,05$) quanto ao aumento e redução da viscosidade.

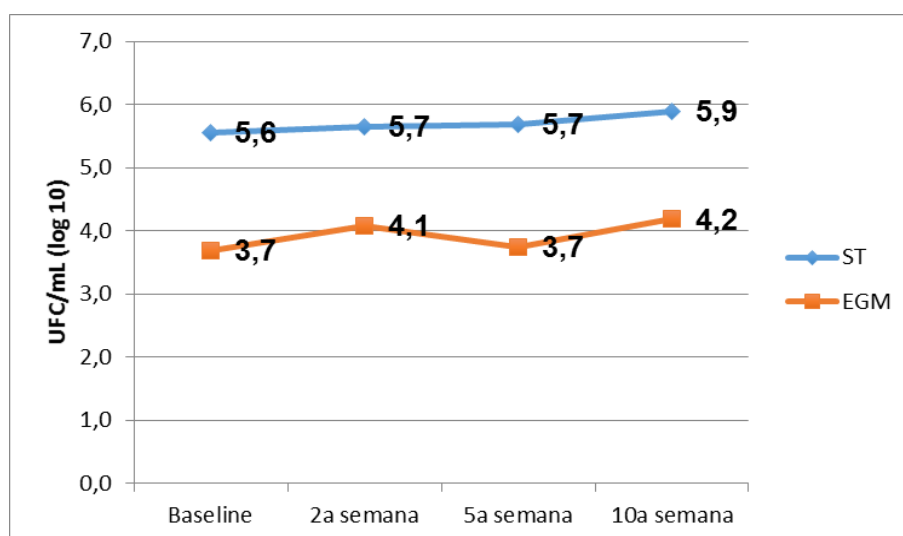
Em síntese, a saliva dos pacientes pediátricos oncológicos analisados nesse trabalho apresentaram as maiores variações na 2ª semana de tratamento. Nesse momento, observou-se uma tendência de reduções do fluxo salivar e, concomitantemente, aumento de sua viscosidade. Esses achados são preocupantes do ponto de vista terapêutico, uma vez que impactam sobre a homeostasia da cavidade oral.

Há uma tendência de que, ao longo do tratamento, os parâmetros salivares sejam normalizados ou, como nesse estudo, atinjam até valores acima daqueles observados no próprio *baseline*. Um das possíveis razões para esses resultados consiste no monitoramento, por parte da equipe odontológica, induzindo ao uso de sialogogos e reforçando a necessidade de maior hidratação pelos pacientes. Esse fato pode contribuir para uma melhora na quantidade de saliva produzida.

5.5 Microbiologia oral

A análise microbiológica da saliva das crianças e adolescentes oncológicos pode ser visualizada na Figura 13. Os ET e os EGM foram avaliados antes e após a instituição da quimioterapia. Para os EGM, assim como para o fluxo e a viscosidade testou-se associação com o regimes quimioterápicos, visualizado na Tabela 8.

Figura 15. Distribuição gráfica da média da viabilidade celular (UFC/mL) de *Streptococcus* totais (ET) e *Streptococcus* do Grupo *mutans* (EGM) durante os períodos de acompanhamento.



* Não foram encontradas diferenças estatisticamente significante (Teste Wilcoxon; $p > 0,05$).

Tabela 8. Associação entre a contagem de *Streptococcus* do Grupo *mutans* (log10 EGM) e a administração dos quimioterápicos em cada semana de avaliação. João Pessoa/PB, 2017.

Sequência de agentes administrados durante as semanas de avaliação		EGM		Total	p	
		Abaixo 3,70	Acima 3,70			
2ª semana	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	50,0%(1)	50,0%(1)	100,0%(2)	0,372
		Antimetabólitos	71,4%(5)	28,6%(2)	100,0%(7)	
		Produtos Naturais	38,5%(5)	61,5%(8)	100,0%(13)	
	Regime Quimioterápico B	Alquilantes	100,0%(2)	0,0%(0)	100,0%(2)	0,369
		Antimetabólitos	66,7%(2)	33,3%(1)	100,0%(3)	
		Produtos Naturais	36,4%(4)	63,6%(7)	100,0%(11)	
		Miscelânea	50,0%(2)	50,0%(2)	100,0%(4)	
	Regime Quimioterápico C	Alquilantes	0,0%(0)	100,0%(1)	100,0%(1)	0,237
		Antimetabólitos	100,0%(2)	0,0%(0)	100,0%(2)	
		Produtos Naturais	60,0%(3)	40,0%(2)	100,0%(5)	
5ª semana	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	50,0%(2)	50,0%(2)	100,0%(4)	0,746
		Antimetabólitos	42,9%(3)	57,1%(4)	100,0%(7)	
		Produtos Naturais	30,0%(3)	70,0%(7)	100,0%(10)	
	Regime Quimioterápico	Alquilantes	0,0%(0)	100,0%(2)	100,0%(2)	0,467

10ª semana	B	Antimetabólitos	60,0%(3)	40,0%(2)	100,0% (5)	0,659
		Produtos Naturais	28,6%(2)	71,4%(5)	100,0% (7)	
		Miscelânea	40,0%(2)	60,0%(3)	100,0% (5)	
	Regime Quimioterápico C	Alquilantes	100,0%(1)	0,0%(0)	100,0% (1)	0,659
		Antimetabólitos	100,0%(1)	0,0%(0)	100,0% (1)	
		Produtos Naturais	66,7%(2)	33,3%(1)	100,0% (3)	
	Regime Quimioterápico A	Alquilantes	66,7%(2)	33,3%(1)	100,0% (3)	0,871
		Antimetabólitos	50,0%(4)	50,0%(4)	100,0% (8)	
		Produtos Naturais	50,0%(3)	50,0%(3)	100,0% (6)	
	Regime Quimioterápico B	Antimetabólitos	60,0%(3)	40,0%(2)	100,0% (5)	0,344
		Produtos Naturais	25,0%(1)	75,0%(3)	100,0% (4)	
		Miscelânea	75,0%(3)	25,0%(1)	100,0% (4)	
	Regime Quimioterápico C	Produtos Naturais	33,3%(1)	66,7%(2)	100,0% (3)	Não calculado*

* valor de p não calculado devido as frequências observadas;

**Análise estatística realizada mediante teste Qui-Quadrado ($\alpha=5\%$).

Em todos os períodos, a carga de *Streptococcus* totais (ET) foi maior que a de *Streptococcus* do Grupo *mutans* (EGM). Esse fato era esperado diante da quantidade de espécies bacterianas analisadas em cada variável (ET: todos os *Streptococcus* orais e EGM: *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*) e da cinética e sucessão microbiana desses patógenos na cavidade oral (JORGE, 2012).

A Tabela 8 demonstra que os agentes quimioterápicos não estiveram associados às variações na colonização dos EGM ($p>0,05$). Assim como para a variável “pH” não testou-se associação dos quimioterápicos com os ET, por não apresentar diferença expressiva na carga antes e durante a terapia.

Tanto para os ET como para os EGM, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes antes e após a instituição do tratamento antineoplásico ($p>0,05$). Diferentemente, alguns autores encontraram, em crianças, maior colonização microbiana oral após o início da quimioterapia (AVŞAR *et al.*, 2007; OLSZEWSKA; MIELNIK-BŁASZCZAK, 2016).

Esse achado mostra-se positivo, sendo atribuído à assistência odontológica mais frequente que as crianças e adolescentes oncológicos recebem. Por serem submetidos a longos regimes de internações, a atenção torna-se mais intensa, facilitando a prevenção e o manejo de morbididades orais de forma mais efetiva, impactando positivamente sobre a microbiota oral.

Essa hipótese também foi constatada em outros estudos nos quais verificou-se melhor cuidado oral por meio dos índices IHOS, IPV e CPO/ceo, dos pacientes com câncer em relação a crianças saudáveis (GUPTA *et al.*, 2016) e da zona rural (PELS; MIELNIK-BŁASZCZAK, 2012). Essa melhora da higiene oral interfere na colonização microbiana, como demonstrado no estudo de Ou-Yang *et al.* (2010), no qual verificou-se contagens de bactérias significativamente menores em crianças oncológicos quando comparadas a indivíduos saudáveis.

Apesar de não diferir estatisticamente, é relevante mencionar a tendência de maior colonização de EGM na 2ª e 10ª semanas de tratamento. Diante do exposto anteriormente acerca dos parâmetros salivares, observa-se que, na 2ª semana, a saliva apresenta-se mais distante da normalidade, com menor fluxo salivar e maior viscosidade. Nessas condições, a colonização de bactérias é facilitada.

Além disso, há mudanças na rotina de vida das crianças e adolescentes com câncer, sendo doces e guloseimas ofertadas a elas como forma de recompensa aos procedimentos médicos e aos longos períodos de internação, chegando a um consumo 70% acima dos valores dietéticos recomendados (NEMETH *et al.*, 2014; SUNG *et al.*, 2011). Essa é uma das explicações para o maior aumento de EGM na 10ª semana de tratamento.

Ainda a respeito do tratamento, a administração da solução para mucosite, descrita anteriormente, pode ter influenciado sobre essas variáveis. A solução possui nistatina, um antimicrobiano que age sobre células fúngicas, porém também pode comprometer a viabilidade e simbiose bacteriana (XU *et al.*, 2013). Todavia, ressalta-se que, para as sialometrias, adotou-se como critério o tempo desde a última administração da solução.

Ao desenvolver esse estudo, assumiu-se a hipótese de que as variáveis salivares exerceriam influência sobre a patogênese da mucosite oral. Como forma

de potencializar o tempo de coleta, tornando-a menos desgastante para as crianças, optou-se por realizar a coleta dos microrganismos a partir da saliva.

O tempo preconizado pela OMS para realização da sialometria é de 5 minutos (OMS, 1997). Contudo, essa recomendação é feita para adultos. Assim como adaptado por Velten, Zandonade e Miotto (2017), no presente estudo, reduziu-se o tempo de coleta para 2 minutos visando menores desconfortos e maior aceitação pelos pacientes pediátricos.

Uma pesquisa recente sobre a estabilidade temporal de microrganismos salivares constatou que existe pouca ou nenhuma variação diurna da microbiota, não sendo também o tempo de coleta fator crítico para os resultados nessa temática (BELSTROM *et al.*, 2016). Assim sendo, reafirma-se a validade metodológica dessa coleta simultânea de amostras salivares e microbiológicas.

Diante da facilidade de obtenção de resultados, alguns autores analisaram a microbiota salivar em crianças oncológicas por testes diagnósticos (DENS *et al.*, 1995; OLSZEWSKA; MIELNIK-BŁASZCZAK, 2016; VOLPATO *et al.*, 2016). Os dispositivos da linha Dentocult® são os mais descritos, gerando escores da colonização bacteriana em escala de cor indicando, assim, maior ou menor susceptibilidade. Esse método foi validado por Pintarelli *et al.* (2012) para mensuração de *Streptococcus mutans* e *Lactobacilos casei*.

Além da proposição desse estudo em analisar variáveis salivares e microbiológicas, outros dois aspectos justificaram a utilização de métodos tradicionais de cultivo. Primeiramente, pela maior precisão na mensuração dos microrganismos. O Dentocult é mais subjetivo, apresentando faixas amplas de quantificação podendo super ou sub estimar os resultados (PINTARELLI *et al.*, 2012). Em segundo lugar, esses kits salivares foram desenvolvidos para indicar fatores de risco para cárie dentária, sendo o enfoque dessa pesquisa analisar a influência sobre a mucosite oral.

Diante de limitações estruturais, a análise microbiológica não foi realizada pelo método mais indicado atualmente. Recomenda-se a extração de DNA e análise da reação de cadeia polimerase (qPCR) em tempo real para tal finalidade. Mesmo assim, frente aos argumentos anteriormente levantados e as vantagens do método tradicional, essa pesquisa e alguns outros estudos recentemente publicados na área

de interesse ainda seguem essa linha de trabalho (MENDONÇA *et al.*, 2015; OLSZEWSKA; MIELNIK-BŁASZCZAK, 2016; OU-YANG *et al.*, 2010).

5.6 Testes de correlação

A análise da correlação do desfecho MOG e as variáveis independentes desse estudo estão descritas na Tabela 9. Constata-se que a ocorrência de MOG esteve correlacionada positivamente ao tempo de tratamento, ET e EGM, assim como a viscosidade salivar aos EGM.

Tabela 9. Correlação entre as variáveis do estudo. João Pessoa/PB, 2017.

		MOG	Tempo	ET	EGM	Fluxo	Viscosidade	pH
MOG	Coeficiente de Correlação (r)	1,000						
	P valor	--						
Tempo	Coeficiente de Correlação (r)	0,242^A	1,000					
	p valor	0,021	--					
ET	Coeficiente de Correlação (r)	0,072	0,064	1,000				
	p valor	0,503	0,549	--				
EGM	Coeficiente de Correlação (r)	0,011	0,104	0,306^A	1,000			
	p valor	0,918	0,331	0,003	--			
Fluxo	Coeficiente de Correlação (r)	0,045	0,022	-0,086	-0,174	1,000		
	p valor	0,676	0,837	0,420	0,101	--		
Viscosidade	Coeficiente de Correlação (r)	0,018	-0,044	0,204	0,288^A	-0,136	1,000	
	p valor	0,864	0,678	0,054	0,006	0,197	--	
pH	Coeficiente de Correlação (r)	-0,194	-0,157	-0,048	-0,053	-0,121	0,155	1,000
	p valor	0,070	0,138	0,653	0,625	0,257	0,144	--

^ACorrelação estatisticamente significante (p<0,05).

Uma metanálise analisou 333 estudos e evidenciou que a ocorrência da MOG está condiciona a fatores próprios do paciente e do tratamento instituído, dentre eles o tempo da terapia antineoplásica (CHAVELI-LÓPEZ, 2014).

Nessa perspectiva, Cheng *et al.* (2011) testaram a variável “tempo” como influenciador da MOG em crianças e adolescentes. Verificaram, portanto, que o tempo comporta-se como fator influente para MOG, corroborando assim com a correlação encontrada nesse trabalho.

Quanto às variáveis microbiológicas, ET e EGM, essa correlação justifica-se pelas interações microbianas presentes entre o gênero bacteriano analisado. A coexistência dessas bactérias na cavidade oral é dada por uma inter-relação simbiótica, que é extremamente estável, não sendo modificada em condições do regime quimioterápico (JORGE, 2012).

Acerca da correlação da viscosidade salivar e os EGM, atribui-se à saliva mais viscosa a propriedade de maior retenção de microrganismos (ANIMIREDDY *et al.*, 2014). Quando em contato com os dentes, essa saliva facilita a aderência principalmente de EGM, que são os colonizadores iniciais desse substrato. Portanto, à medida que a viscosidade torna-se maior, a colonização por EGM também aumenta.

Ainda é importante salientar que o fluxo salivar e os ET e EGM foram correlacionados negativamente, ou seja, à medida que o fluxo aumenta a carga bacteriana reduz, sendo fisiologicamente explicável. O pH comportou-se similarmente, correlacionando-se negativamente com as demais variáveis testadas.

Todavia, a correlação positiva encontrada entre as variáveis é baixa, talvez por esse estudo apresentar uma amostra reduzida. No entanto, ressalta-se que diante das características dessa população e dos rígidos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes, pesquisas que envolvam um grande número de pacientes são difíceis de serem realizadas, pois as perdas decorrentes das adversidades do tratamento são inevitáveis, diferentemente de pesquisas com outras casuísticas.

Portanto, sugere-se que novas pesquisas sejam desenvolvidas buscando compreender melhor o estado da arte acerca dos fatores influentes sobre a MOG, sendo os resultados encontrados no presente estudo norteadores para novas pesquisas e de possível utilização para comparação com futuros estudos.

Apesar das limitações, podemos estabelecer conclusões válidas a partir desses resultados. Os dados obtidos fornecem subsídios para auxiliar no processo de tomada de decisão quando as alterações salivares e microbiológicas ocorrerem em períodos específicos do tratamento. Busca-se, assim, impactar positivamente, seja de forma preventiva ou terapêutica, sobre a condição de saúde bucal dos pacientes pediátricos do Hospital Napoleão Laureano.

6 CONCLUSÃO

Diante da metodologia empregada e dos resultados obtidos, pôde-se concluir que:

- Os pacientes pediátricos oncológicos assistidos no Hospital Napoleão Laureano são, predominantemente, adolescentes do sexo feminino, possuem cor de pele parda, residem no interior do estado, sendo tratados com quimioterapia isolada;
- Os tumores hematológicos foram os mais prevalentes, sendo a leucemia linfoblástica aguda a doença de base de maior acometimento entre crianças e adolescentes;
- A mucosite oral grave esteve presente em todos os períodos de acompanhamento, sendo mais frequente na 5ª semana de tratamento. Os estágios ulcerativos da mucosa jugal e do palato foram os sítios com lesões de maior gravidade em todos os períodos;
- Na 2ª e 5ª semana de tratamento, os quimioterápicos da classe dos produtos naturais foram os mais administrados enquanto, na 10ª semana, prevaleceram os antimetabólicos. A ausência da mucosite ou aparecimento na sua forma leve esteve associada ao uso de um regime quimioterápico contendo agentes miscelânea na 5ª semana de terapia;
- O fluxo salivar não estimulado, o pH, a viscosidade salivar e a quantidade de *Streptococos* totais e *Streptococos* do grupo *mutans* não foram modificados após a instituição da quimioterapia;
- A administração de um agente da classe dos antimetabólicos ou produtos naturais ocasionou, respectivamente, o aumento e redução do fluxo salivar na 5ª semana de tratamento;
- Os parâmetros salivares e microbiológicos avaliados não influenciaram sobre a ocorrência da mucosite oral grave.

7 REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; KUMAR, V.; ASTER, J.C. **Robbins - Patologia básica**. 9. ed. São Paulo: Elsevier Brasil, 2013. .

ALBARRAN, L.G. **Reacciones adversas a medicamentos oncológicos em pediatria**. Tese de Doutorado – Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, México, 2012. 56f.

ALMEIDA, V.R.; LEITÃO, A.; REINA, L.C.B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L.; LOPES, M.T.P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim. Nova** v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.

ALVES, R.F.; MELO, M. O.; ANDRADE, S. F. O.; FERNANDES, T. S.; GONÇALVES, D. L.; FREIRE, A. A. Qualidade de vida em pacientes oncológicos na assistência em casas de apoio. **Aletheia** n. 38/39, p. 39–54, dez. 2012.

ANIMIREDDY, D.; REDDY BEKKEM, V.T.; VALLALA, P.; KOTHA, S.B.; ANKIREDDY, S.; MOHAMMAD, N. Evaluation of pH, buffering capacity, viscosity and flow rate levels of saliva in caries-free, minimal caries and nursing caries children: An in vivo study. **Contemporary Clinical Dentistry** v. 5, n. 3, p. 324–328, jul. 2014.

ANIRUDHAN, D.; BAKHSHI, S.; XESS, I.; BROOR, S., ARYA, L.S. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. **Indian Pediatrics** v. 45, n. 1, p. 47–51, jan. 2008.

ARAÚJO, S. N. M.; LUZ, M.H.; DA SILVA, G.R.; ANDRADE, E.M.; NUNES, L.C.; MOURA, R.O. Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. **Revista Latino-Americana De Enfermagem** v. 23, n. 2, p. 267–274, abr. 2015.

ASIKAINEN, P.; RUOTSALAINEN, T.J.; MIKKONEN, J.J.; KOISTINEN, A.; TEN-BRUGGENKATE, C., KULLAA, A.M. The defence architecture of the superficial cells of the oral mucosa. **Medical Hypotheses** v. 78, n. 6, p. 790–792, 1 jun. 2012.

AVŞAR, A.; ELLI, M.; DARKA, O.; PINARLI, G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics** v. 104, n. 6, p. 781–789, dez. 2007.

BARBOSA, A. M.; RIBEIRO, D. M.; CALDO-TEIXEIRA, A. S. Knowledge and practices of oral health on hospitalized children with cancer. **Ciência & Saúde Coletiva** v. 15, p. 1113–1122, jun. 2010.

BELSTRØM, D.; HOLMSTRUP, P.; BARDOW, A.; KOKARAS, A.; FIEHN, N.E.; PASTER, B.J. Temporal Stability of the Salivary Microbiota in Oral Health. **PloS One** v. 11, n. 1, p.147-152 , 2016.

VELTEN, D.B.; ZANDONADE, E.; MIOTTO, M.H.M.B. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. **BMC oral health** v. 16, n. 1, p. 107, 3 out. 2016.

BERGMANN, O. J. Alterations in oral microflora and pathogenesis of acute oral infections during remission-induction therapy in patients with acute myeloid leukaemia. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases** v. 23, n. 3, p. 355–366, 1991.

BONAN, P.R.F.; LOPES, M.A.; ALVES, F.A.; ALMEIDA, O.P. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia** v. 51, n. 3, p. 235–242, 2005.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Censo Demográfico 2000 – Características Gerais da População**. Resultados da Amostra. IBGE, 2003. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default_populacao.shtm. Acesso em: 5 out. 2017, 2010.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. **Câncer infantil**. 2012a. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>>. Acesso em: 9 dez. 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2.439/GM, de 8 de dezembro de 2005. **Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão**. 2005, Seção Diário Oficial da União, Brasília, DF, n. 76, 9 dez. 2005a. Seção 1, p. 80-81.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Fármacos utilizados em neoplasias**. 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/neoplasia.html>. Acesso em: 19 mar. 2017, 2013.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2012a.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Rio de Janeiro, 2008.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância do Câncer e fatores de risco**. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Rio de Janeiro, 2012b.

BRETZ, W. A. DO-VALLE, E.V.; JACOBSON, J.J.; MARCHI, F.; MENDES, S.; NOR, J.E.; CANÇADO, M.F.; SCHNEIDER, L.G. Unstimulated salivary flow rates of young children. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics** v. 91, n. 5, p. 541–545, 2001.

CAMPOS, M. I. C.; CAMPOS, C. N.; AARESTRUP, F. M.; AARESTRUP, B. J. V. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. **Molecular and Clinical Oncology** v. 2, n. 3, p. 337–340, 2014.

CARDONA, A.; BALOUCH, A.; ABDUL, M.M.; SEDGHIZADEH, P.P.; ENCISO, R. Efficacy of Chlorhexidine for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients: A Systematic Review with Meta-analyses. **Journal of Oral Pathology & Medicine** v.1, n.15, p.312-16, 2017.

CARNEIRO, T. V.; RIBEIRO, I.L.A.; LIMA-NETO, E.A.; VALENÇA, A.M.G. Access to and Satisfaction with Oral Health Care from the Perspective of Pediatric Cancer Patients and Their Caregivers. **Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic** v. 15, n. 1, p. 171–181, 2015.

CARNEIRO, T. V.; RIBEIRO, I.L.A.; VIEIRA, C.A.; VALENÇA, A.M.G. Factors associated with health-related quality of life among children with cancer from the standpoint of patients and caregivers. **Journal of Public Health** v.1, n.1, p. 1–7, 2017.

CARNEIRO, T. V.; LUCENA, R.B.; RIBEIRO, I.L.A.; AGRIPINO, G.G.; VALENÇA, A.M.G.; ROSA, M.R.D. Quality of Life of Paediatric Oncology Patients. **Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic** v. 16, n. 1, p. 457–467, 2016.

CARNEIRO-NETO, J.N.; MENEZES, J.D.S.; MOURA, L.B.; MASSUCATO, E.M.S.; ANDRADE, C.R. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal** v.22, n.1, p.15-23, 2016.

CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS, M. E. F. Estudo Referencial de um Protocolo Quimioterápico para Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. **Clinical & Biomedical Research** v. 30, n. 1, 12 abr. 2010.

CHAVELI-LÓPEZ, B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry** v. 6, n. 1, p. 81-90, 2014.

CHENG, K. K. F.; CHANG, A. M.; YUEN, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. **European Journal of Cancer** v. 40, n. 8, p. 1208–1216, 2004.

CHENG, K. K. F.; GOGGINS, W.B.; LEE, V.W.; THOMPSON, D.R. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matched case-control study. **Oral Oncology** v. 44, n. 11, p. 1019–1025, 2008.

CHENG, K. K. F.; LEE, V.; LI, C.H.; GOGGINS, W.; THOMPSON, D.R.; YUEN, H.L.; EPSTEIN, J.B. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. **Oral Oncology** v. 47, n. 3, p. 153–162, 2011.

CHENG, K. K. Oral mucositis: a phenomenological study of pediatric patients' and their parents' perspectives and experiences. **Supportive Care in Cancer** v. 17, n. 7, p. 829–837, 2009.

DA CONCEIÇÃO NUNES, J.; ARAUJO, G.V.; VIANA, M.T.; SARINHO, E.S. Association of atopic diseases and parvovirus B19 with acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence in the northeast of Brazil. **International Journal of Clinical Oncology** v. 21, n. 5, p. 989–995, 2016.

DAWES, C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. **The Journal of Physiology** v. 220, n. 3, p. 529–545, 1972.

DE CAMARGO, B. SANTOS M.O.; REBELO, M.S.; SOUZA, R. R.; FERMAN, S.; NORONHA, C.P.; OLIVEIRA, M.S.P. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **International Journal of Cancer** v. 126, n. 3, p. 715–720, 2010.

O'MULLANE, D.; DAWES, M.E.C. **Saliva and oral health**. 4. ed. Canadá. 2012. 36 p. 1 v.

DENS, F.; BOUTE, P.; VINCKIER, F.; DECLERCK, D. Quantitative determination of immunologic components of salivary gland secretion in long-term, event-free pediatric oncology patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics** v. 79, n. 6, p. 701–704, 1995.

DI LIBERTO, C.; CAROPRESE, M.; PIZZO, G.; COMPILATO, D.; FULFARO, F.; RINALDI, T.; LO-MUZIO, L.; CAMPISI, G. Oral complications in patients with head and neck cancer after radio-chemotherapy. Mucositis and xerostomia. **Recenti Progressi in Medicina** v. 98, n. 5, p. 302–314, 2007.

DOMÍNGUEZ, F. J. T.; DOMÍNGUEZ, M. R. R. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. **Enfermería Global** v. 9, n. p.10-15, 2010.

EILERS, J.; BERGER, A. M.; PETERSEN, M. C. Development, testing, and application of the oral assessment guide. **Oncology Nursing Forum** v. 15, n. 3, p. 325–330, jun. 1988.

ELAD, S. *et al.* Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). **Supportive Care in Cancer** v. 23, n. 1, p. 223–236, 2015.

ERMAN, N.; TODOROVSKI, L.; JEREB, B. Late somatic sequelae after treatment of childhood cancer in Slovenia. **BMC Research Notes** v. 5, p. 254-258, 2012.

STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* Classificação Internacional do Câncer na Infância. **Cancer** v. 103, n. 7, p. 1457-1467, 2005.

FALCÃO, D. P.; MOTA, L.M.; PIRES, A.L.; BEZERRA, A.C. Sialometry: aspects of clinical interest. **Revista Brasileira De Reumatologia** v. 53, n. 6, p. 525–531, 2013.

FIGLIOLIA, S. L. C. *et al.* Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. **Oral Diseases** v. 14, n. 8, p. 761–766, nov. 2008.

FIGUEIREDO, A. L. P.; LINS, L.; CATTONY, A.C.; FALCÃO, A.F.P. Laser therapy in oral mucositis control: a meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira** v. 59, n. 5, p. 467–474, 2013.

FOGLIO-BONDA, A.; PATTARINO, F.; FOGLIO-BONDA, P. L. Kinematic viscosity of unstimulated whole saliva in healthy young adults. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences** v. 18, n. 20, p. 2988–2994, 2014.

GAO, X.; JIANG, S.; KOH, D.; HSU, C.Y. Salivary biomarkers for dental caries. **Periodontology 2000** v. 70, n. 1, p. 128–141, 2016.

GIBSON, F.; CARGILL, J.; ALLISON, J.; BEGENT, J.; COLE, S.; STONE, J.; LUCAS, V. Establishing content validity of the oral assessment guide in children and young people. **European Journal of Cancer** v. 42, n. 12, p. 1817–1825, 2006.

GRABOIS, M. F.; OLIVEIRA, E. X. G.; CARVALHO, M. S. Assistência ao câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil. **Revista de Saúde Pública** v. 47, n. 2, p. 368–378, 2013.

GUERRA, R. N. M.; OLIVEIRA-JUNIOR, J.J.; MOUCHREK-FILHO, J.C.; LIBERIO, S.A.; LIMA, M.V.; PAIM, D.B.; BRITO, C.X.; MENDONÇA, C.; NASCIMENTO, F.R.; PEREIRA, A.L. Salivary evaluation of pediatric patients with cancer, before and after antineoplastic treatment. **Journal of Oral Pathology & Medicine** v. 41, n. 7, p. 527–532, 2012.

GUGGENHEIMER, J.; MOORE, P. A. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. **Journal of the American Dental Association** v. 134, n. 1, p. 61- 69; p. 118-119, 2003.

GUO, L.; SHI, W. Salivary Biomarkers for Caries Risk Assessment. **Journal of the California Dental Association** v. 41, n. 2, p. 107–118, 2013.

GUPTA, A.; MARWAHA, M.; BANSAL, K.; SACHDEVA, A.; GUPTA, A. Dental Awareness among Parents and Oral Health of Paediatric Cancer Patients Receiving Chemotherapy. **Journal of clinical and diagnostic research** v. 10, n. 5, p. 92-95, 2016.

GUYTON AC, HALL JE. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2011.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell** v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HEGDE, A. M.; JOSHI, S.; RAI, K.; SHETTY, S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry** v. 35, n. 3, p. 319–323, 2011.

HESPAÑHOL, F. L.; Tinoco, E.M.B.; Teixeira, H.G.C.; Falabella, M.E.V.; Assis, N.M.S.P. Buccal manifestations in patients submitted to chemotherapy. **Ciência & Saúde Coletiva** v. 15, p. 1085–1094, jun. 2010.

HOFF, P.M.G. **Tratado de Oncologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

HONG, J. H.; PARK, S.; SHCHEYNIKOV, N.; MUALLEM, S. Mechanism and synergism in epithelial fluid and electrolyte secretion. **European Journal of Physiology** v. 466, n. 8, p. 1487–1499, 2014.

HOSSAIN, M. S.; BEGUM, M.; MIAN, M.M.; FERDOUS, S.; KABIR, S.; SARKER, H.K.; KARIM, S.; CHOUDHURY, S.; KHAN, A.; KHAN, Z.J.; KARIM-KOS, H.E. Epidemiology of childhood and adolescent cancer in Bangladesh, 2001-2014. **BMC cancer** v. 16, n. 1, p. 104, 2016.

HSIEH, S. G.; HIBBERT, S.; SHAW, P.; AHERN, V.; ARORA, M. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. **Cancer** v. 117, n. 10, p. 2219–2227, 2011.

HUNG, G.-Y.; HORNG, J.L.; LEE, Y.S.; YEN, H.J.; CHEN, C.C.; LEE, C.Y. Cancer incidence patterns among children and adolescents in Taiwan from 1995 to 2009: a population-based study. **Cancer** v. 120, n. 22, p. 3545–3553, 2014.

IP, W. Y.; EPSTEIN, J.B.; LEE, V.; YUEN, H.L.; LI, R.; THOMPSON, D.R.; GOGGINS, W.B.; CHENG, K.K. Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. **Hong Kong Medical Journal** v. 20 Suppl 7, p. 4–8, 2014.

JAVED, F.; UTREJA, A.; BELLO-CORREA, F.O.; AL-ASKAR, M.; HUDIEB, M.; QAYYUM, F.; AL-RASHEED, A.; ALMAS, K.; AL-HEZAIMI, K. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. **Critical Reviews in Oncology/Hematology** v. 83, n. 3, p. 303–309, 2012.

JENSEN, S. B. *et al.* A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. **Supportive Care in Cancer** v. 18, n. 8, p. 1039–1060, 2010.

JENSEN, S. B.; PEDERSEN, A. M. L. Association Between Oral Infections and Salivary Gland Hypofunction. **Oral Infections and General Health**. v.1,n.1,p. 79–94. 2016.

JORGE, A.O.C. **Microbiologia e Imunologia Oral**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2012. 384 p. .978-85-352-5944-5.

KAROLEWSKA, E.; KONOPKA, T.; PUPEK, M.; CHYBICKA, A.; MENDAK, M. Antibacterial potential of saliva in children with leukemia. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics** v. 105, n. 6, p. 739–744, 2008.

KUNG, A. Y. H.; ZHANG, S.; ZHENG, L.W.; WONG, G.H.; CHU, C.H. Oral health status of chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study. **The Open Dentistry Journal** v. 9, n.1, p. 21–30, 2015.

KUNG, A.Y.H; ZHANG, S.; ZHENG, L.W. Oral Health Status of Chinese Paediatric and Adolescent Oncology Patients with Chemotherapy in Hong Kong: a Pilot Study. **Open Dent J**, v. 9, n.1, p. 21-30, 2015.

KURNATOWSKI, P.; MOQBIL, S.; KACZMARCZYK, D. Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. **Ann Parasitol**. v.60, n.3, p. 207-213, 2014.

KWAN, M.L. et al. Maternal Illness and Drug/Medication Use during the Period Surrounding Pregnancy and Risk of Childhood Leukemia among Offspring. **American Journal of Epidemiology**. v.165, n.1, p.27–35, 2006.

LAHEIJ, A. M. G. A.; DE SOET, J. J. Can the oral microflora affect oral ulcerative mucositis? **Current Opinion in Supportive and Palliative Care** v. 8, n. 2, p. 180–187, 2014.

LAKATOS, E.M.; MARCONI, M.A. **Fundamentos da metodologia científica**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2010. .

LINS, M.M.; SANTOS, M.O.; ALBUQUERQUE, M.F.P.M.; CASTRO, C.C.L.; MELO, M.J.G.; CAMARGO, B. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. **Pediatric Blood & Cancer** v.1, n.1, p.15-20, 2016.

LOPES, I.A.; NOGUEIRA, D.N.; LOPES, I.A. Oral Manifestations of Chemotherapy in Children from a Cancer Treatment Center. **Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic** v. 12, n. 1, p. 113–119, 2012.

MAIA, V.R. **Protocolos de Enfermagem**. 1. ed. Rio de Janeiro: Hemorio, 2010. 38 p.

MAJDA-STANISLAWSKA, E.; KRZEMINSKI, Z. The correlation between the numbers of some bacteria in human oral cavity and blood neutrophil count. **FEMS immunology and medical microbiology** v. 21, n. 2, p. 145–148, 1998.

MARTINEZ, J.M.; PEREIRA, D.; CHACIM, S.; MESQUITA, E.; SOUSA, I.; MARTINS, Â.; AZEVEDO, T.; MARIZ, J.M. Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. **Supportive Care in Cancer** v. 22, n. 9, p. 2563–2569, 2014.

MCCARTHY, G.M.; AWDE, J.D.; GHANDI, H.; VINCENT, M.; KOCHA, W.I. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. **Oral Oncology** v. 34, n. 6, p. 484–490, 1998.

MENDONÇA, M.A. ARAÚJO, M.D.; LEVY, C.O. et al. Oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: evaluation of microbiological and hematological factors. **Pediatr Hematol Oncol.**, v. 32, n. 5, p.322-30, 2015.

MILES, A.A.; MISRA, S.S.; IRWIN, J.O. The estimation of the bactericidal power of the blood. **The Journal of Hygiene** v. 38, n. 6, p. 732–749, 1938.

MOIZAN, H.; SCHRAUB, S.; MOURET, P.; HERVÉ, C. L'évaluation de la qualité de vie en cancérologie des voies aérodigestives supérieures passées au crible des odontologistes hospitaliers français. **Éthique & Santé** v. 7, n. 4, p. 184–190, 2010.

NAGATANI, A.; OGAWA, Y.; SUNAGA, T.; TOMURA, K.; NAITO, Y.; FUJII, N.; OKABE, T.; HASHIMOTO, T.; KOGO, M.; SASAKI, T. Analysis of the Risk Factors for Severe Oral Mucositis in Head and Neck Cancer after Chemoradiotherapy with S-1. **Journal of the Pharmaceutical Society of Japan** v. 137, n. 2, p. 221–225, 2017.

NAJAFI, S.H.; TOHIDASTAKRAD, Z.; MOMENBEITOLLAHI, J. The Long-Term Effects of Chemo Radiotherapy on Oral Health and Dental Development in Childhood Cancer. **Journal of Dentistry** v. 8, n. 1, p. 39–43, 2011.

NAPEÑAS, J. J.; BRENNAN, M.T.; COLEMAN, S.; KENT, M.L.; NOLL, J.; FRENETTE, G.; NUSSBAUM, M.L.; MOUGEOT, J.L.; PASTER, B.J.; LOCKHART, P.B.; BAHRANI-MOUGEOT, F.K. Molecular methodology to assess the impact of cancer chemotherapy on the oral bacterial flora: a pilot study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics** v. 109, n. 4, p. 554–560, 2010.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Common Toxicity Criteria Manual**. n. 2 , 1999.

NEMETH, O.; KIVOVICS, M.; PINKE, I. *et al.* Late Effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. **J Am Coll Nutr.** v.33, n.4 p.1-6, 2014.

OLSZEWSKA, K.; MIELNIK-BŁASZCZAK, M. An Assessment of the Number of Cariogenic Bacteria in the Saliva of Children with Chemotherapy-Induced Neutropenia. **Advances in Clinical and Experimental Medicine** v. 25, n. 1, p. 11–19, 2016.

OMS. World Health Organization. **Handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva: World Health Organization. v. 48, n. 1, p. 16–17 , 1997.

O'SULLIVAN, E.A.; DUGGAL, M.S.; BAILEY, C.C.; CURZON, M.E.; HART, P. Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated for acute leukemia. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology** v. 76, n. 2, p. 161–168, 1993.

OU-YANG, L.W. CHANG, P.C.; TSAI, A.I. Salivary microbial counts and buffer capacity in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Dent.** v.32, n.3, p.218-22, 2010.

PAIVA, M. D. E. B.; DE BIASE, R.C.C.G.; MORAES, J.J.C.; ÂNGELO, A.R.; HONORATO, M.C.T.M. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. **Arquivos em Odontologia** v. 46, n. 1, p. 48-55, 2016.

PAJARI, U.; POIKONEN, K.; LARMAS, M.; LANNING, M. Salivary immunoglobulins, lysozyme, pH, and microbial counts in children receiving anti-neoplastic therapy. **Scand J Dent Res.** v.97, n.2, p.171-177, 1989.

PAN, R.; MARQUES, A.R.; COSTA-JÚNIOR, M.L.; NASCIMENTO, L.C. Characterization of the hospitalization of children and adolescents with cancer. **Revista Latino-Americana de Enfermagem** v. 19, n. 6, p. 1413–1420, 2011.

PANDEY, P.; REDDY, N.V.; RAO, V.P.; SAXENO, A. Estimation of salivary flow rate, pH, buffer capacity, calcium, total protein content and total antioxidant capacity in relation to dental caries severity, age and gender. **Contemporary Clinical Dentistry** v. 6, n. Suppl 1, p. S65–S71, 2015.

PAPPAS, Peter G. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases** v. 48, n. 5, p. 503–535, 1 mar. 2009.

PARAÍBA. **Hospital Napoleão Laureano faz 50 anos e recebe acelerador linear do Estado**. Disponível em: <<http://www.paraiba.pb.gov.br/42490/hospital-napoleao-laureano-faz-50-anos-e-recebe-acelerador-linear-do-estado.html>>. Acesso em 09.12.2016.

PEARSON, R. L.; WACHTEL, H.; EBI, K. L. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. **Journal of the Air & Waste Management Association** v. 50, n. 2, p. 175–180, 2000.

PELS, E.; MIELNIK-BŁASZCZAK, M. Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. **Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM** v. 19, n. 3, p. 529–533, 2012.

PIMENTA-AMARAL, T. M.; CAMPOS, C.C.; SANTOS, T.P.M.; LELES, C.R.; TEIXEIRA, M.M.; BITTENCOURT, H.; SILVA, T.A. Effect of salivary stimulation therapies on salivary flow and chemotherapy-induced mucositis: a preliminary study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology** v. 113, n. 5, p. 628–637, 2012.

PINTARELLI, T. P.; FERREIRA, F.M.; SILVA, S.R.E.P. Validade e confiabilidade de kits para detecção dos níveis de estreptococos do grupo mutans e lactobacilos na saliva de crianças e adultos. **Pesqui. bras. odontopediatria clín. integr** v. 11, n. 4, 2012.

PONCE-TORRES, E.; RUÍZ-RODRÍGUEZ, M.S.; ALEJO-GONZÁLEZ, F.; HERNÁNDEZ-SIERRA, J.F.; POZOS-GUILLÉN, A.J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry** v. 34, n. 3, p. 275–279, 2010.

POPRUZHENKO, T. V.; BORIS, S. P. Salivation in children during anticancer chemotherapy. **Stomatologiya** v. 95, n. 2, p. 30–33, 2016.

PROCTOR, B. The physiology of salivary secretion. **Periodontology 2000** v. 70, n. 1, p. 11–25, 2016.

PUI, C.H.; GAJJAR, A.J.; KANE, J.R.; QADDOUMI, I.A.; PAPPO, A.S. Challenging issues in pediatric oncology. **Nature Reviews. Clinical Oncology** v. 8, n. 9, p. 540–549, 2011.

PUPO, D.B.; BUSSOLOTI, I.; LIQUIDATO, B.M.; KORN, G.P. A proposal for a practical method of sialometry. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** v. 68, n. 2, p. 219–222, 2002.

QUILLEN, J.; BRADLEY, H.; CALAMARO, C. Identifying Barriers Among Childhood Cancer Survivors Transitioning to Adult Health Care. **Journal of Pediatric Oncology Nursing** v.1, n.1, p. 104-108, 2016.

RAHNAMA, M.; MADEJ-CZERWONKA, B.; JASTREBSKA-JAMROGIEWICZ, I.; JAMROGIEWICZ, R. Analysis of the influence of parenteral cancer chemotherapy on the health condition of oral mucosa. **Contemporary Oncology** v. 19, n. 1, p. 77–82, 2015.

REYNOLDS, P.; ELKIN, E.; SCALF, R., VON BEHREN J, NEUTRA RR. A CASE-control pilot study of traffic exposures and early childhood leukemia using a geographic information system. **Bioelectromagnetics** v. Suppl 5, p. S58-68, 2001.

RIBEIRO, I.L.A; VALENÇA, A.M.G; BONAN, P.; CARLO, F.G.C. Oral monitoring of a pediatric patient during chemotherapy treatment. **Revista Cubana de Estomatologia** v.15, n.2, p.62-65,2015.

RIBEIRO, I.L.A; VALENÇA, A.M.G; BONAN, P.R.F. Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. **Revista Gaúcha de Odontologia** v. 63, n. 4, p. 467–471, 2015.

RIBEIRO, I.L.A.; VALENÇA, A.M.G.; BONAN, P.R.F. **Odontologia na Oncologia Pediátrica**. João Pessoa: Ideia, 2016. p.138.

RODRIGUEZ-GALINDO, C.; FRIEDRICH, P.; MORRISSEY, L.; FRAZIER, L. Global challenges in pediatric oncology. **Current Opinion in Pediatrics** v. 25, n. 1, p. 3–15, 2013.

ROJAS DE MORALES, T.; NAVAS, R.; VIERA, N.; ALVAREZ, C.J.; CHAPARRO, N.; GRIMAN, D. pH and salivary sodium bicarbonate during the administration protocol for methotrexate in children with leukemia. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal** v. 12, n. 6, p. 435-439, 2007.

SADLER, G. R. OBERLE-EDWARDS, L; FAROOQI, A.; HRYNIUK, W.M. Oral sequelae of chemotherapy: an important teaching opportunity for oncology health care providers and their patients. **Supportive Care in Cancer** v. 8, n. 3, p. 209–214, 2000.

SANDOVAL, R. L.; KOGA, D.H.; BULOTO, L.S.; SUZUKI, R.; DIB, L.L. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. **Journal of applied oral science** v. 11, n. 4, p. 337–341, 2003.

FARIA, A.B.S.; SILVA, I.H.; ALMEIDA, R.G.; SILVA, S.P.; CARVALHO, A.T.; LEÃO, J.C. Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia. **Journal of Oral Pathology & Medicine** v. 43, n. 4, p. 298–303, 2014.

SANTOS, T. F. R.; CORADINI, C.D.B; RIBERO, D.M.; CALDO-TEIXEIRA, A.S. Knowledge and practice of oral health in child patients with cancer. **Arquivos em Odontologia** v. 46, n. 1, p. 05-10, 2010.

SCARPELLI, A.C.; PAIVA, S.M.; PORDEUS, I.; RAMOS-JORGE, M.L.; VARNI, J.W.; ALLISON, P.J. Measurement properties of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM) cancer module scale. **Health and Quality of Life Outcomes** v. 6, n. 22, p. 7-12, 2008.

SCHUTT, C.A.; NEUBAUER, P.; PASKHOVER, B.; FANG-YONG, L.; SASAKI CT. The impact of dairy consumption on salivary inoculum. **Dysphagia** v. 29, n. 2, p. 277–282, 2014.

SILVA, I.J.O.; ALMEIDA, A.R.P.; FALCÃO, N.C.; FREITAS-JUNIOR, A.C.F.; BENTO, P.M.; QUEIROZ, J.R.C. Hipossalivação: etiologia, diagnóstico e tratamento. v. 7, n. 2, p. 140–146, 2016.

SILVA-RODRIGUES, F.M. PAN, R.; SPOSITO, A.M.P.; ALVARENGA, W.A.; NASCIMENTO, L.C. Childhood cancer: Impact on parents' marital dynamics. **European Journal of Oncology Nursing** v. 23, n.1, p. 34–42, 2016.

SMITH, M.A.; ALTEKRUSE, S.F.; ADAMSON, P.C.; REAMAN G.H.; SEIBEL, N.L. Declining Childhood and Adolescent Cancer Mortality. **Cancer** v. 120, n. 16, p. 2497–2506, 15 ago. 2014.

SONIS, S.; CLARK, J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. **Oncology** v. 5, n. 12, p. 11- 18, 1991.

SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncology** v. 34, n. 1, p. 39–43, jan. 1998.

SONIS, S. T.; SONIS, A. L.; LIEBERMAN, A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. **Journal of the American Dental Association** v. 97, n. 3, p. 468–472, 1978.

SONIS, S.T. A biological approach to mucositis. **The Journal of Supportive Oncology** v. 2, n. 1, p. 21- 32; 2004.

SONIS, S.T.; ELTING, L.S.; KEEFE, D.; PETERSON, D.E., SCHUBERT, M.; HAUER-JENSEN, M.; BEKELE, B.N.; RABER-DURLACHER, J.; DONNELLY, J.P.; RUBENSTEIN, E.B. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer** v. 100, n. 9 Suppl, p. 1995–2025, 2004.

STELIAROVA-FOUCHER, E; COLOMBET, M.; RIES, L.A.G.; MORENO, F., DOLYA, A.; BRAY, F.; HESSELING, P.; SHIN, H.Y.; STILLER, C.A. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology** v. 1, n. 1, p.201-230, 2017.

STRINGER, A. M.; LOGAN, R.M. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**. v. 44, n. 2, p. 81–87, 2015.

SUNG, L.; YANOFSKY, R.; KLAASSEN, R.J.; DIX, D.; PRITCHARD, S.; WINICK, N.; ALEXANDER, S.; KLASSEN, A. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. **International Journal of Cancer** v. 128, n. 5, p. 1213–1220, 2011.

VANLANCKER, E.; VANHOECKE, B.; SMET, R.; PROPS, R.; WIELE, T.V. 5-Fluorouracil sensitivity varies among oral micro-organisms. **Journal of Medical Microbiology** v. 65, n. 8, p. 775–783, 2016.

VARONI, E.M.; FEDERIGHI, V.; DECANI, S.; CARRASSI, A.; LODI, G.; SARDELLA, A. The effect of clinical setting on the unstimulated salivary flow rate. **Archives of Oral Biology** v. 69, n.2, p. 7–12, 2016.

VELTEN, D.B.; ZANDONADE, E.; MIOTTO, M. H.I. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. **BMC Oral Health** v. 17, n.1; p.20-26, 2017.

VERA-LLONCH, M.; OSTER, G.; FORD, C.M.; LU, J.; SONIS, S. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. **The Journal of Supportive Oncology** v. 5, n. 5, p. 231–235, 2007.

VIDAL, A. K. L.; REVOREDO, E.C.V. Radioterapia em tumores de boca. **Odontologia Clínico-Científica (Online)** v. 9, n. 4, p. 295–298, 2010.

VILLA, A.; SONIS, S.T. Mucositis: pathobiology and management. **Current Opinion in Oncology** v. 27, n. 3, p. 159–164, 2015.

VOLPATO, L.E.C.; Kloster, A.P.; Nunes, L.F.; Pedro, F.L.; Borges, A.H. Cariogenic microbiota of children under chemotherapy: A pilot study. **Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry** v. 34, n. 4, p. 370–376, 2016.

WANG, Z. Minor salivary glands function is decreased in hyposalivation-related diseases. **Archives of Oral Biology** v. 69, n.1, p. 63–70, 2016.

WEISS, A.; SOMMER, G.; KASTELER, R.; SCHEINEMANN, K.; GROTZER, M.; KOMPIS, M.; KUEHNI, C.E. Long-term auditory complications after childhood cancer: A report from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study. **Pediatric Blood & Cancer**. v.1, n.1, p.23-27, 2016.

WU, K. P., KE, J.Y.; CHUNG, C.Y.; CHEN, C.L.; HWANG, T.L.; CHOU, M.Y.; WONG, A.M.; HU, C.F.; LEE, Y.C. Relationship between unstimulated salivary flow rate and saliva composition of healthy children in Taiwan. **Chang Gung Medical Journal** v. 31, n. 3, p. 281–286, 2008.

XU, J.G.; HU, Q.P.; CAO, X.M. Chemical Composition, Antibacterial Properties and Mechanism of Action of Essential Oil from Clove Buds against *Staphylococcus aureus*. **Molecules** v. 21, n. 9, p.14-18, 2016.

ANEXOS**Anexo A - Parecer do comitê de ética em pesquisa com seres humanos**

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 7ª Reunião realizada no dia 20/08/2015, o Projeto de pesquisa intitulado: **“DESENVOLVIMENTO DE UM SIALÔMETRO PORTÁTIL PARA USO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER E AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA RELAÇÃO ENTRE SAÚDE BUCAL E TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO”**, da pesquisadora Tamires Vieira Carneiro. Prot.: 0351/15. CAAE: 45800415.7.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.

Tamires Vieira Carneiro
Tamires Vieira Carneiro
Mat. SIAPE 0331417
CEP-CCS-UEPB

Anexo B – Carta de Anuência do Hospital Napoleão Laureano

Centro de Estudos Mário Kröeff

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HNL

Avaliamos o Projeto de Pesquisa
“DESENVOLVIMENTO DE UM SIALÔMETRO PORTÁTIL PARA USO
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER E AVALIAÇÃO
LONGITUDINAL DA RELAÇÃO ENTRE SAÚDE BUCAL E
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO”, e, em nossa avaliação, o Hospital
Napoleão Laureano poderá participar como instituição colaboradora do referido
projeto; ressaltamos ainda que o projeto em questão utilizará seres humanos..

Solicitamos parecer da Direção Geral do Hospital
Napoleão Laureano quanto adequação do referido projeto às necessidades de rotina
dessa instituição.

João Pessoa, 15 de abril de 2015.

Dr. Igor Lemos Duarte
Médico Oncologista
CRM 5554

Dr. Igor Lemos Duarte
Pres. do CEMAK
Pres. da Comissão de Ética Médica do HNL

24.04.15
Hospital Napoleão Laureano
Dr. Pêderson Wilson Siqueira Filho
Diretor Geral

C837p Costa, Raphael Cavalcante.

Parâmetros microbiológicos e salivares estão relacionados com a mucosite oral grave em crianças e adolescentes em quimioterapia? / Raphael Cavalcante Costa. - João Pessoa, 2017.

108f.: il. -

Orientadora: Ana Maria Gondim Valença.

Coorientadora: Leopoldina de Fátima Dantas Almeida.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Câncer. 2. Saliva. 3. Streptococcus. 4. Mucosite oral – Crianças e adolescentes. 5. Odontologia.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616-006.6(043.2)